

## ВІДГУК

ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА ПРОФЕСОРА МОХОРТА МИКОЛИ  
АНТОНОВИЧА НА ДИСЕРТАЦІЙНУ РОБОТУ ХАРАПОНОВОЇ  
ОЛЕНИ БОРИСІВНИ «ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ПСИХОТРОПНОГО  
СТИМУЛЯТОРА СИДНОКАРБА ПРИ ПОВТОРНИХ  
ЗАСТОСУВАННЯХ НА СТАН МІОКАРДА ЩУРІВ», ПРЕДСТАВЛЕНУ  
В СПЕЦІАЛІЗОВАНУ ВЧЕНУ РАДУ Д 26.550.01 ПРИ ДУ «ІНСТИТУТ  
ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ» ДЛЯ  
ОФІЦІЙНОГО ЗАХИСТУ НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЯ  
КАНДИДАТА МЕДИЧНИХ НАУК ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ  
14.03.05–ФАРМАКОЛОГІЯ

**Актуальність теми.** Останнім часом серед неінфекційних захворювань хвороби нервової системи посідають одні з провідних місць в усьому світі, в тому числі і в Україні. В зв'язку з цим зростають економічні втрати трудового потенціалу за DALY до 12,3% щорічно. Основними причинами погіршення стану здоров'я, пов'язаного з психічними розладами, є алкогольна та наркологічна залежність, яка з кожним роком зростає. Ця проблема стосується усіх верств суспільства. Особливу тривогу викликає зростання психотичних розладів у підлітків. За статистичними даними школярі 15-16 років уже пробували застосовувати наркотики. У структурі первинної захворюваності збільшується кількість підлітків, які вживають психостимулятори амфітамінового ряду, який налічує 50 їх різновидів, таких як амфітамін, мефедрон, метилон та ін. У країнах СНД загальна захворюваність, пов'язана із залежністю від психостимуляторів, зросла до 55%.

До числа психогенних стимуляторів належить сиднокарб, який був зареєстрований в Україні як лікарський засіб для лікування енурезу,

аритмії дитячого віку, посттравматичних стресових розладів. За біологічним ефектом він подібний до амфітаміну. Наразі сиднокарб набуває незаконного розповсюдження серед осіб, що вживають психостимулятори. Відомий той факт, що наряду із розвитком синдрому залежності сиднокарб викликає токсичне ураження різних органів - печінки, серцево-судинної системи, церебро-васкулярні захворювання. В зв'язку з вищесказаним, розробка адекватної патогенетично обґрунтованої фармакотерапії від залежності до психостимуляторів наразі є актуальною проблемою фармакології. Перспективними є вивчення впливу різних груп психотропних препаратів (нейролептиків, антидепресантів та ін.) на стабілізацію ремісії, профілактику рецидивів захворювань та дезактивацію токсичних ефектів від зловживання ПАР.

В зв'язку з цим актуальним є створення експериментальних моделей, що дозволить не лише визначити шляхи фармакотерапії, а й встановити їх патогенетичні механізми. Проведені Харапоною О.Б. експериментальні дослідження стану міокарда щурів в умовах моделювання психопатологічних розладів при повторних введеннях психомоторного стимулятора сиднокарба і вплив на нього нейротропних лікарських засобів є перспективними і актуальними.

**Метою роботи** було встановити закономірність появи і механізми формування кардіотропного ефекту при повторних введеннях психотропного стимулятора (ПС) сиднокарба та можливість запобігання ускладнень при застосуванні нейротропних речовин, які блокують викликані ПС психотичні розлади.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в Науково-дослідному інституті медико-біологічних проблем відповідно до держбюджетних науково-дослідних робіт МОЗ України «Виявлення взаємовідносин безумовно-рефлекторної активності та функціонування індивідуальних тимчасових реакцій у тварин» (№

держреєстрації 0111U000895) і «Розробка способів моделювання патологічних станів (дисліпідемія, гіпопротеїнемія, гіпер- та гіпомнезія) організму» (№ держреєстрації 0114U001288) та плану НДР ДЗ «Дніпропетровська медична академія» на 2015-2017 рр.

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше досліджено вплив повторного застосування психомоторного стимулятора сиднокарба (СД) протягом 2-х тижнів спостережень, що дозволило встановити швидкість і характер розвитку його кардіотоксичного ефекту в експериментальних тварин.

Доказано, що негативний вплив СД на стан міокарда починається з перших його введень у вигляді змін стану судин мікроциркулярного русла, обумовленими впливом даного препарату.

Вперше встановлено механізми розвитку кардіотоксичності в умовах повторного введення сиднокарба.

Доказано, що нейролептичні лікарські засоби найефективніше блокують поведінкові розлади з одночасним максимальним посиленням патологічних змін міокарда, викликаних повторним застосуванням сиднокарба. Встановлено, що пірацетам (родоначальник ноотропних ЛЗ) єдиний із вивчених нейротропних препаратів зменшує кардіотоксичну дію сиднокарба.

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

Науково-практичне значення одержаних автором результатів полягає в тому, що в умовах експерименту доказано розвиток токсичної кардіопатії під впливом психомоторного стимулятора сиднокарба через 7-14 діб після повторного його введення. Основним практичним результатом досліджень є виявлений дисонанс між позитивною нейротропною дією та негативним непрямим впливом на міокард нейролептиків амітриптиліну, нейропептидів вазопресинового ряду і налоксону, що блокує опіатні рецептори.

Даний факт потребує посилення лікарського контролю за станом серцево-судинної системи у осіб, які зловживають психостимулюючими засобами.

Слід прийняти до уваги, що пірацетам наряду з позитивною нейротропною дією виявляє кардіопротекторний ефект.

#### **Особистий внесок дисертанта.**

Автор особисто проаналізувала літературу з даної проблеми. Представлені в роботі матеріали є власним дослідженням автора. Були визначені напрямки досліджень, сформульовані мета та завдання роботи. Автор самостійно провела експериментальні дослідження, аналіз результатів, статистичну обробку матеріалу. Розробила основні положення та висновки роботи.

#### **Обсяг та структура дисертації.**

Дисертаційна робота викладена на 187 сторінках, 139 сторінок основного тексту (складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи досліджень», трьох розділів власних спостережень, висновків, списку використаних 302 джерел літератури). Робота ілюстрована 16 таблицями і 26 рисунками.

#### **Основний зміст роботи.**

В розділі **«Вступ»** автор обґрунтовує актуальність дослідження впливу психостимуляторів, зокрема сиднокарбу, на психоемоційний стан піддослідних тварин та стан їх міокарду, що дозволяє встановити можливість корекції негативного впливу сиднокарбу на серцевий м'яз досліджуваними ноотропними речовинами, та встановити їх патогенетичні механізми. Впровадження таких засобів фармакотерапії, на думку дисертанта, приведе до підвищення ефективності лікування психоемоційних розладів та зменшення побічних проявів лікування.

**В літературному огляді** використано 302 джерела вітчизняної та зарубіжної літератури. Описані фармакологічні ефекти психотропних

стимуляторів та способи їх корекції при застосуванні психотропних лікарських засобів. Розділ зауважень не викликає.

В розділі **«Матеріали та методи досліджень»** наведені дані про методи дослідження стану міокарда на 374 білих статевозрілих щурах в умовах повторних введень психотропного стимулятора сиднокарбу, подібного за біологічними ефектами до амфітаміну та вплив на нього провідних груп нейротропних лікарських засобів, які зменшують психопатологічні симптоми 2-тижневого застосування СД.

Для цього застосовувалися нейротропні засоби (галоперидол, дроперидол, сульпірид, амітриптилен, налоксон, пірацетам) та пептиди (аргінін-вазопресин) та його циклічний аналог (дигліцин-дезгліцинаміда - 8- аргінін вазопресин). Препарати вводили в дозах, які, в різних ступенях, блокують психотичні розлади. Вивчення механізмів дії сиднокарбу проводилось шляхом визначення катехоламінів, серотоніну та їх попередників - амінокислот тирозину та фенілаланіну, а також метаболіту ванілілмигдалевої кислоти у сироватці крові та міокарді методом високоефективної рідинної хроматографії з подальшою спектрофотометричною детекцією.

Про біологічну активність серця судили на основі електрокардіографії.

Гістологічну оцінку досліджуваних зразків міокарда проводили за загальноприйнятою методикою. Експериментальні методи досліджень проведені на сучасному рівні, відповідають поставленим завданням і не викликають зауважень. Дані експериментальних досліджень оброблені статистично.

В розділі **«Зміни структури міокарда під впливом провідних груп нейротропних засобів в умовах двотижневого введення сиднокарбу»** дисертант описує вплив застосування сиднокарбу на баланс біогенних моноамінів і структуру міокарда та їх зміни в сироватці крові

щурів під впливом нейротропних лікарських засобів. Автором встановлені механізми розвитку кардіотоксичності в умовах 2-х разового введення сиднокарбу. Виявилось, що на 7-14 добу застосування психомоторних стимуляторів відбувалось порушення балансу і регуляторних функцій катехоламінів. Механізми формування кардіотоксичності набувають особливого незалежного характеру, який полягає в поєднанні дилатаційної вазопатії з циркуляторною гіпоксією міокарда, що виявляється в наростаючій активації лактатдегідрогенази та пригніченні сукцинатдегідрогенази і НАДН-дегідрогенази кардіоміоцитів.

В умовах експерименту доказано розвиток токсичної кардіоміопатії на 7-14 день повторних введень сиднокарбу, який призводить до наростаючих явищ дилатаційної вазопатії, розшарувань міокарда, локальної фрагментації міофібрил, гіпохромії, зниження оксифільності.

Застосування сиднокарбу викликало істотні зміни в електрокардіограмі тварин: збільшення амплітуди зубців P, R і T та скорочення інтервалу RR, які реєструвалися у 2-ому стандартному відведенні ЕКГ, а також зростання серцебиття у тварин.

Використання нейролептиків у дозах, що блокують психотичні ефекти повторного використання сиднокарбу, підсилює його кардіотоксичні властивості в такій послідовності: дроперидол > галоперидол > сульпірид. Основними проявами впливу на міокард при одночасному використанні сиднокарбу та нейролептиків були: дилатаційна вазопатія усіх судин мікроциркуляторного русла і вен більшого діаметра, збільшення частки кардіоміоцитів зі зниженою оксифілією і ступеня гіпоксії, появою у субепікардіальних ділянках, переважного правого шлуночка, осередків некрозу з лейкоцитарною інфільтрацією та проліферацією фібробластів.

Таким чином, дисертантом встановлено, що досліджувані нейротропні лікарські засоби, які активно блокують поведінкові розлади,

водночас підсилюють патологічні зміни міокарда, спричиненими сиднокарбом.

Автором встановлено, що з усіх досліджуваних нейротропних препаратів тільки піроцетам блокує кардіотоксичні явища, які викликають повторні введення сиднокарба. Кардіопротекторні властивості даного препарату виявилися із 7-ої доби спостереження і характеризувалися зменшенням застійних явищ у коронарних судинах, ознак інтра- або периваскулярних набряків, діаметра артеріол і венул, зниженням до рівня інтактних тварин частки кардіоміоцитів із гіпооксифілією та стабілізацією співвідношень ЛДГ, СДГ та НАД-Н-ДГ.

Описаний розділ добре ілюстрований таблицями і рисунками.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів» дисертантка в хронологічній послідовності викладає отримані результати досліджень. Особливу увагу звертає на те, що існує дисонанс між позитивною нейротропною дією та негативним впливом на міокард нейролептиків, амітриптиліну нейропептидів вазопресинового ряду і налоксону, що блокує опіатні рецептори.

Під впливом психомоторного стимулятора сиднокарба наряду з поліпшенням психоемоційного стану через 7-10 діб після повторного його введення розвивається токсична кардіопатія.

Слід прийняти до уваги, що піроцетам, єдиний із вивчених нейротропних препаратів, зменшує кардіотоксичну дію нейролептичних препаратів.

Наявність суперечливої дії у нейротропних фармакопрепаратів потребує підсилення лікарського контролю за станом серцево-судинної системи у осіб, які зловживають психостимуляторами.

Отримані дисертантом результати обговорювались на багатьох наукових форумах, викладені в авторефераті та надруковані у 25 наукових працях, серед яких 8 статей (5 -у фахових виданнях України, 3 статті – у

виданнях зарубіжних держав), 2 монографії, 6 патентів України, 7 тез доповідей та 2 методичні посібники.

Висновки логічно витікають із змісту дисертації. Оцінюючи роботу в цілому задовільно, вважаю за доцільне зробити деякі зауваження та задати дисертанту декілька запитань:

1. На мій погляд розділ 3 «Зміни структури міокарда під впливом провідних груп нейротропних засобів в умовах двотижневого введення сиднокарбу» дуже об'ємний. Без ущербу для змісту дисертації його можна було б розділити на декілька розділів.

2. Було б доцільним більш об'ємно вивчити насосну функцію серця під впливом сиднокарба, так і за умов застосування нейролептиків.

3. Як можна пояснити різний вплив нейролептиків та ноотропних препаратів на кардіотоксичні прояви психостимуляторів?

Зроблені запитання носять дискусійний характер і потребують роз'яснення дисертантом

### Висновок

Дисертаційна робота «Визначення впливу психомоторного стимулятора сиднокарба при повторних застосуваннях на стан міокарда щурів» є самостійною, закінченою науковою працею, в якій проведено експериментальні дослідження по виявленню закономірностей появи і встановленню механізмів формування кардіотоксичного ефекту повторних введень психомоторного стимулятора сиднокарба та можливість його запобігання нейротропними речовинами, які блокують викликані психостимулятором психічні розлади.



За актуальністю, об'ємом проведених досліджень, використанням сучасних моделей експериментальних досліджень, новизною отриманих результатів, дисертаційна робота Харапонової О.Б. повністю відповідає п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а дисертант заслуговує присвоєння їй наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 - фармакологія.

Головний науковий співробітник  
"Інститут фармакології та токсикології  
НАМН України"  
заслужений діяч науки і техніки,  
доктор медичних наук, професор

М.А. Мохорт

*Підпис засвідчує:*

*Заступник директора  
з наукової роботи*



*Григор'єва Т.С.*