

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук Серединської Наталії Миколаївни на дисертаційну роботу Нагорної Олени Олександрівни «**КАРДІО- ТА ЕНДОТЕЛІОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ**», представленної до спеціалізованої вченої ради Д26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 - фармакологія

Актуальність теми. Фармакологічна корекція серцево-судинних захворювань залишається донині однією з найактуальніших задач сучасної медицини не лише через те, що серцево-судинні захворювання – артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна серцева недостатність (ХСН) – посідають у всьому світі перше місце серед причин смертності, інвалідності, непрацездатності населення, а й через недостатню ефективність та безпечність лікарських засобів, що нині застосовуються в кардіологічній та ревматологічній практиці. На думку численних дослідників така ситуація зумовлена, зокрема, недостатньою вивченістю патогенезу та етіологічних факторів зазначених захворювань, а також побічною дією і недостатньою ефективністю ліків та недостатніми знаннями наукової спільноти щодо механізмів їхньої дії.

Дані сучасних наукових досліджень свідчать про важливу роль ендотелію судин у регуляції діяльності центральної нервової, серцево-судинної систем, нирок та інших органів. Одним з патогенетичних механізмів розвитку захворювань серцево-судинної системи вважають дисфункцію ендотелію. Сучасна медицина визнає ендотелій найважливішим органом, що грає ключову роль в регуляції гомеостазу, судинного тонуусу і його структури. Клітини ендотелію синтезують і секретують значний спектр біологічно активних речовин, які є потужними вазоконстрикторами і вазодилататорами, беруть участь у процесах запалення, тромбоутворення, проліферації та ремоделювання судинної стінки, що в свою чергу значно впливає на прогресування серцево-судинної патології. Головними аспектами, що лежать в основі ендотеліальної дисфункції є зниження утворення і біодоступності оксиду азоту при одночасному підвищенні рівня супероксиданіону та інших вазоконстрикторів. Дисфункція ендотелію проявляється дисбалансом між медіаторами, що забезпечують в нормі оптимальну функцію всіх ендотеліюзалежних структур.

Порушення продукції, взаємодії, руйнування ендотеліюальних вазоактивних факторів спостерігаються одночасно з аномальною судинною реактивністю, змінами в структурі і рості судин при їх ушкодженнях. В теоретичному плані ще не з'ясована роль порушень окремих лімітуючих ланок енергетичного обміну, обміну оксиду азоту, показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та компенсаторних метаболічних шляхів, а також молекулярних механізмів їх регуляції у

формуванні пошкодження міокарда і судин та ефективність ендогенної кардіоміопротекції. Тому функціональний стан судин та ендотелію при захворюваннях, зокрема, серцево-судинної системи є предметом патофізіологічних, молекулярних досліджень сьогодення. Роль ендотелію, що достеменно не з'ясована, у патогенезі ІХС, ХСН, АГ повинна бути предметом найсучасніших фармакологічних і фармацевтичних досліджень через те, що саме ендотелій може бути патобіохімічною мішенню фармакологічного впливу на його функціональний стан, що являє собою значний теоретичний та практичний інтерес для метаболіотропної кардіопротекції.

Водночас, медицина сьогодення у своєму арсеналі має обмежений перелік засобів метаболічної кардіопротекції з доказовою базою їх ефективності. Серед них – мілдронат, триметазидин, мексидол, рибоксин та тіотриазолін. Наукова думка свідчить про те, що для досягнення належного рівня терапії серцево-судинних захворювань повинні застосовуватися препарати з кардіо- та ендотеліопротекторним впливом.

Таким чином, вивчення стану ендотеліальної стінки, корекція ендотеліальної дисфункції, нормалізація функціонування кардіоміоцитів при серцево-судинній патології різного генезу, є наразі одним з найбільш перспективних напрямків фармакології, а пошук засобів спрямованого лікування ендотеліальної дисфункції та ураження міокарда і створення нового класу фармакологічних препаратів – ендотеліопротекторів – є важливим клініко-експериментальним завданням.

З огляду на вищезазначене, автор дисертаційної роботи Нагорна Олена Олександрівна звернула увагу на здатність відомих похідних 1,2,4-триазолу коригувати метаболічні зміни в різних органах та системах і, зважаючи на успішне застосування тіотриазоліну в кардіологічній практиці, зокрема, вирішила з'ясувати його можливу участь у нормалізації ендотеліальної функції за патологічних станів серцево-судинної системи. Тіотриазоліну притаманна властивість стабілізувати оксид азоту, брати участь в його транспорті завдяки утворенню стійких S – нітрозильних комплексів.

Нагорна О.О. також проявила науковий інтерес до похідних амінокислоти L-лізину, який є коректором порушень функцій ендотелію, і переконливо висвітлила властивість L-лізину в умовах ішемії під дією фермента аргінін-гліцин амідиотрансферази (АГАТ) перетворюватися на аргінін – джерело оксиду азоту. Підвищення активності АГАТ на фоні прийому L-лізину у пацієнтів з АГ являє новий підхід до їх лікування, тому що це зумовлює зменшення дефіциту оксиду азоту. Дисертанткою зазначено, що L-лізін підтримує енергетичний потенціал серцевого м'яза, слугує джерелом для синтезу карнітину – амінокислоти, яка забезпечує м'язову діяльність енергією.

Таким чином, усвідомлюючи необхідність створення нових, безпечних та більш ефективних ліків для корекції функціонування кардіоміоцитів та ендотеліальних клітин судин, Нагорна О.О. обрала для дослідження похідні

триазолу, передбачила ефективність нової молекули, що включає структурні компоненти відомого препарату тіотриазолін та L-лізину, як кардіо- та ендотеліопротектору на тлі експериментальної патології серцево-судинної системи, довела можливість розробки на основі такої молекули вітчизняного кардіо- та ендотеліопротектору.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом наукових робіт кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, що виконувалась за темами: «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів» (№ державної реєстрації 0111U009417) та «Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей ендотеліопротекторних сполук» (№ держреєстрації 0115U004159). Робота також виконана відповідно до плану наукових досліджень Запорізького державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фармакології та медичної рецептури за темою «Молекулярно-біохімічні механізми формування мітохондріальної дисфункції нейронів головного мозку за умов гострої церебральної ішемії: нові мішені для нейропротекції» (№ держ. реєстрації 0113U000797; 2013-2015 рр.) та «HSP₇₀/HIF-1 α -опосередковані механізми ендогенної нейропротекції: розробка підходів до її фармакологічної регуляції» (№ держ. реєстрації 0117U000658; 2017-2020). Дисертант є співвиконавцем вищезазначених тем.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація побудована згідно вимог, що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора наук, написана українською мовою, викладена на 346 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, обговорення результатів, а також висновків та списку використаних літературних джерел. У дисертаційній роботі міститься 67 таблиць, 11 рисунків. Список використаних джерел налічує 379 найменувань (242 – кирилицею, 137 – латиницею).

Оцінка змісту роботи та її завершеність. Розділ дисертації «Вступ» розкриває актуальність теми, сучасний стан проблеми фармакологічної корекції функціонування міокарда та ендотелію судин, обґрунтування доцільності проведення даного дослідження, а також містить мету і задачі, наукову новизну і практичну значимість роботи. Об'єкт та предмет досліджень сформульовані коректно та окреслюють важливе завдання для фармакології щодо можливого використання у якості кардіо- та ендотеліопротекторів метаболітотропних препаратів, створених на основі похідних 1,2,4-триазолу, зокрема, тіотриазоліну та L-лізину есцинату, який підвищує резистентність судин за рахунок зменшення кількості пор капілярів, збільшення струму тканинної рідини в просвіт капіляра і зменшення периваскулярного набряку при зниженні активації

ендотеліоцитів, упередженні адгезії нетрофілів на внутрішній поверхні судинної стінки.

Важливо, що автором дисертаційної роботи проводилося дослідження ефективності фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції та стану серцевого м'яза за умов різних патологічних станів: експериментального інфаркту міокарда, гострої ішемії міокарда, хронічної серцевої недостатності та спонтанної артеріальної гіпертензії.

Суттєвою та патогенетично обґрунтованою ідеєю дисертантки Нагорної О.О. була мета вивчення фармакологічної ефективності новосинтезованої сполуки, що, по-суті, являє собою гібридну молекулу, створену на основі тіпотриазоліну та L-лізину есцинату. Таке дослідження вимагало первинного фармакологічного скринінгу за антиоксидантною, цитопротекторною активностями в ряду похідних 1,2,4-триазолу *in vitro*, визначення сполуки-лідера, і лише потім – вивчення її кардіо- та ендотеліопротекторних властивостей, оцінка її ефективності на моделях патологічних станів серцево-судинної системи різного генезу та створення на її основі оригінального препарату.

Розділ дисертації «Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та шляхи пошуку ендотеліопротекторів» (огляд літератури) містить наукові матеріали щодо дослідження функціонального стану судин та ендотелію при захворюваннях серцево-судинної системи, щодо характеристики лікарських засобів з ендотеліопротекторною дією, щодо фармакологічної характеристики похідних 1,2,4-триазолу та лікарських засобів на їх основі, щодо можливого використання похідних 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіокарбонічних кислот в якості перспективних кардіо- та ендотеліопротекторів. Інформація цього розділу викладена послідовно, логічно, що свідчить про глибокі знання дисертантки як фармакологічного, так і патофізіологічного спрямування. Автор дисертації переконує читача у необхідності, патогенетичній доцільності коригування ендотеліальної функції за умов різних патологічних станів серцево-судинної, нервової систем, визначає можливість використання з цією метою метаболітотропних препаратів, детально характеризує переваги та недоліки існуючих (відомих) засобів метаболічної терапії та доводить значимість розробки та вивчення нового препарату на основі похідних 1,2,4-триазолу.

Розділ 2 дисертації «Матеріал і методи досліджень» є вельми об'ємним та інформативним. Приємно вражає повнота та, водночас, лаконічність викладення матеріалу щодо використаних фармакологічних, токсикологічних, електрофізіологічних, біохімічних, морфологічних, імуногістохімічних, фармакокінетичних, квантово-хімічних і статистичних методів. Експериментальні дослідження проведені на 85 кролях породи Шиншила обох статей масою 3,0-4,0 кг, 495 щурах, з яких 440 білі щури обох статей стадного розведення лінії Вістар, 55 щури-самці зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ; АТ – 180 мм. рт. ст), 150 білих мишах лінії С57BL/6, та СВА. Для виконання роботи автор дисертації використала методи фармакологічного первинного скринінгу, методи дослідження *in*

in vitro, та виявила сполуку лідера за антиоксидантною і цитопротекторною активностями в ряду похідних 1,2,4-триазолу. Нагорна О.О., використавши токсикологічні методи дослідження, визначила умовно терапевтичну та середню летальну дози сполуки-лідера, встановила індекс кумуляції. Електрофізіологічні методи дослідження дозволили встановити вплив сполуки-лідера та препаратів порівняння на функціонування серцево-судинної системи за різних патологічних станів, моделювання котрих успішно освоєні автором дисертаційної роботи. Для дослідження Нагорна О.О. моделювала патологічні стани серцево-судинної системи, що є експериментальними аналогами найбільш розповсюджених захворювань серця та судин, що призводять до високої смертності та інвалідизації населення усього світу, а саме: модель гострого інфаркту міокарда і модель гострої ішемії міокарда у щурів, модель гострої робочої гіпоксії та модель гострої гіпоксії на тлі коронарспазму у щурів, модель хронічної серцевої недостатності у щурів і кролів. Можливість сполуки-лідера проявляти гіпотензивну дію вивчалася у спонтанно гіпертензивних щурів лінії (Окамото – Аокі) SHR- САГ (щери зі генетично зумовленою спонтанною артеріальною гіпертензією).

Для розкриття механізму дії сполуки-лідера та підтвердження передбачення автора дисертації щодо її кардіо- та ендотеліопротекторних властивостей Нагорною О.О. застосовані морфологічні, гістохімічні та біохімічні методи дослідження.

Розділ 3 присвячено первинному фармакологічному скринінгу серед похідних 1,2,4-триазолу з метою виявлення сполуки-лідера за визначенням активності маркерів окисного пошкодження білків – альдегідфенілгідразонів та кетонфенілгідразонів, а також збільшення вмісту нітротирозину. Детальний опис отриманих даних, інформативні таблиці, де висвітлені значення досліджуваних показників та обрахована достовірність результатів з визначення антиоксидантної активності усіх взятих до дослідження сполук, дозволили дисертантці виявити сполуку-лідера з робочою назвою ангіолін та застосувати її для фармакологічної корекції функціонування серцево-судинної системи та нормалізації ендотеліальної функції судин.

Результати розділ 4 дисертації «Дослідження нешкідливості ангіоліну в гострому і хронічному експерименті та визначення ED_{50} » довели, що автор усвідомлює необхідність розробки безпечного препарату, про що свідчать ґрунтовні дослідження з вивчення гострої та хронічної токсичності ангіоліну. Нагорною О.О. визначені середні смертельні дози ангіоліну за внутрішньоочеревинного та перорального введення для мишей та щурів, за внутрішньовенного введення для кролів, вивчені кумулятивні властивості ангіоліну, встановлена середня ефективна доза потенційного препарату.

Розділ 5 «Кардіо- і ендотеліопротекторна активність ангіоліну за моделювання гострого інфаркту міокарда» містить всебічну характеристику кардіопротекторної дії ангіоліну та його здатності нормалізувати ендотеліальну функцію на тлі гострого інфаркту міокарда. Результати цього розділу роботи визначають вплив ангіоліну та мілдронату на показники ЕКГ,

на морфо-функціональні показники кардіоміоцитів і ендотеліоцитів, на показники NO / тіол-дисульфідної системи, енергетичного обміну та оксидативного стресу в міокарді щурів. Детально характеризовані кардіопротекторні властивості ангіоліну за гострої ішемії міокарда у кролів. Визначено позитивний кардіопротекторний вплив ангіоліну при моделюванні робочої гіпоксії.

Вельми цінною особливістю даного розділу роботи є те, що дослідження проведені у порівняльному аспекті з мілдронатом – відомим метаболічним засобом, що широко застосовується в кардіологічній практиці, та визначені переваги нового потенційного препарату. Переконаливо показано ілюстративним матеріалом цього розділу, що за гострого інфаркту міокарда ангіолін (50 мг/кг) більшою мірою, ніж мілдронат (100 мг/кг), нормалізував показники ЕКГ у щурів, достовірно знижуючи ЧСС, зменшуючи відхилення інтервалу ST, відновлюючи до контрольного рівня амплітуду зубця T, а також нормалізував морфофункціональні характеристики міокарда, зменшуючи зону некрозу, підвищуючи концентрацію РНК в ядрах і цитоплазмі та зменшуючи щільність ядер апоптичних деструктивно змінених кардіоміоцитів.

Вважаю, що вельми цінними результатами є дані 6-го розділу дисертації «Кардіо- і ендотеліопротекторна активність ангіоліну при моделюванні хронічної серцевої недостатності». По-перше, ці результати отримані за умов ХСН, що викликана введенням доксорубіцину. Відомо, що даний антрацикліновий антибіотик широко застосовується в онкологічній практиці, має, паралельно з позитивним, вельми суттєвий негативний вплив, зокрема, на серцево-судинну систему при введенні в організм навіть у терапевтичних дозах через здатність до кумуляції. Доксорубіцин спричинює незворотну кардіотоксичну дію, що обтяжує стан, наприклад, онкологічних хворих. Тому, результати даного розділу роботи, на мою думку, можуть бути використані автором дисертації за подальшої розробки власне препарату ангіолін з метою його використання в онкологічній практиці, зокрема.

По-друге, автором дисертації детально проаналізований вплив доксорубіцину не лише на функціонування серцево-судинної системи, а й надано результати щодо його впливу на морфо-функціональні показники кардіоміоцитів і ендотеліоцитів тварин, на поведінку, виживаність, масу тіла, питому вагу серця тварин з ХСН, на показники системи NO, тіол-дисульфідної системи, енергетичного обміну та оксидативного стресу міокарда тварин за цього патологічного стану у щурів.

По-третє, детально проаналізований вплив ангіоліну на показники кардіо- та системної гемодинаміки при хронічній серцевій недостатності у кролів, що дає можливість більш точної екстраполяції експериментальних даних.

По-четверте, усі дані, що висвітлені у 6-му розділі, надано у порівняльному аспекті кардіопротекторного впливу ангіоліну та мілдронату.

Таким чином, автором дисертації Нагорною О.О. встановлено, що ангіолін у щурів підвищував рухову активність тварин, попереджав розвиток

гіпертрофії міокарда і запобігав втраті білку в цитоплазмі і мітохондріях, зменшував щільність ядер апоптичних та деструктивно змінених кардіоміоцитів, збільшуючи площу, щільність ядер, концентрацію РНК в ядрах і цитоплазмі кардіоміоцитів, запобігав розвитку фіброзу та відновлював морфометричні показники ендотеліоцитів за доксорубіцинової ХСН. Ангіолін більшою мірою, ніж мілдронат, збільшував вміст загальної NO-синтази, L-аргініну, щільність eNOS, зменшував щільність iNOS, рівень метаболітів NO, нітротирозину, відновлював показники тіол-дисульфідної системи, підвищував рівень показників енергетичного обміну. Ангіоліну притаманна здатність відновлювати фракцію лівого шлуночка серця, що відображено зростанням численних фізіологічних показників (РІЛШ на 29%, РУІЛШ на 29%, Pmax лівого шлуночка на 21,3%).

Вважаю цікавими і вельми корисними для можливого подальшого клінічного застосування ангіоліну дані розділу 7 «Кардіо- і ендотеліопротекторна активність ангіоліну при його комбінуванні з базовими антигіпертензивними препаратами за умов артеріальної гіпертензії», де представлено активність нового препарату як прямого ендотеліопротектору в порівнянні до відомих засобів ірбесартану та квінаприлу, а також визначені можливість та доцільність комбінованого застосування ангіоліну з кожним з них для нормалізації артеріального тиску, усіх досліджуваних біохімічних показників, а також компоненти сполучної тканини у шурів за артеріальної гіпертензії.

Необхідність проведення досліджень, що висвітлені у розділі 9 «Визначення параметрів фармакокінетики таблеток і розчину ангіоліну» обґрунтована усвідомленням автора дисертації щодо доцільності впровадження ангіоліну в практику охорони здоров'я. Власне, проведення таких досліджень свідчить про глибоке розуміння Нагорною О.О. можливості застосування декількох лікарських форм цього препарату в клінічних умовах. Тому автором проаналізовані фармакокінетичні характеристики за уведення ангіоліну у шлунок (таблетки) та за внутрішньом'язового застосування у вигляді розчину для ін'єкцій. Застосування ангіоліну в лікарській формі таблетки передбачається за патології серцево-судинної системи, здебільшого, хронічної, а використання розчину препарату – для швидкого відновлення метаболізму міокарда за кардіальних катастроф. В дисертації представлені результати щодо показників фармакокінетики ангіоліну за експериментальними результатами та за математичною моделлю.

На основі даних щодо квантово-хімічних характеристик молекули ангіоліну, що надані у розділі 9 «Квантово-хімічні властивості ангіоліну», автор дисертації охарактеризувала механізм дії нового засобу та підтвердила передбачення щодо механізму дії ангіоліну, висловлені у попередніх розділах роботи, а саме: квантово-хімічними дослідженнями визначені реакційні центри молекули, що беруть участь у комплексоутворенні; ангіолін може бути переносчиком NO за рахунок утворення з ним стабільних S-

нітрозильних комплексів; ангіолін запобігає перетворенню NO під дією АФК в пероксинітрит, зберігаючи його ендотеліопротекторні властивості.

Розділ, присвячений аналізу та узагальненню результатів дослідження, свідчить про глибокі знання дисертантки наукової літератури, про здатність аналітично оцінювати власні результати та співставляти їх з даними інших науковців. Нагорна О.О. у цьому розділі роботи не лише узагальнила результати власного дослідження, а і довела доцільність розробки двох лікарських форм препарату, можливість його комбінованого застосування з квінаприлом та ірбесартаном, а також зазначила переваги над цими засобами та мілдронатом.

Висновки, зроблені Нагорною О.О., чіткі, коректні, базуються на фактичному експериментальному матеріалі, статистично підтверджені, містять репрезентативні дані, фактично відповідають завданням дослідження.

Список літературних джерел оформлено згідно відповідних вимог до бібліографічних даних, посилання за текстом дисертації відповідають за змістом та суттю вказаній науковій праці.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі проведених фармакологічних, морфологічних, квантово-хімічних досліджень визначені патобіохімічні механізми розвитку ендотеліальної дисфункції, що стали підставою для створення нового ендотеліопротектора прямої дії – ангіоліну.

Вперше, в дослідях *in vitro* серед похідних 1,2,4-триазолу визначена сполука–лідер за антиоксидантними, протиішемічними, NO-ергічними, цитопротекторними властивостями. В експериментах на мишах, щурах, кролях досліджена гостра, хронічна токсичність, кумулятивні властивості ангіоліну при різних шляхах введення.

В експериментах на щурах і кролях досліджені молекулярно-біохімічні механізми формування ішемічної дисфункції міокарда та визначені ланки-мішені метаболічної фармакокорекції.

Визначена кардіо- та ендотеліопротекторна дії ангіоліну у порівнянні з метаболічним кардіопротектором (мілдронат) на моделях інфаркту міокарда та гострої оклюзії коронарної артерії з реєстрацією лімітуючих ланок енергетичного метаболізму та компенсаторних шунтів продукції АТФ, показників оксидативного та нітрозуючого стресу, системи оксиду азоту та тіол-дисульфідної системи, морфо-функціональних показників ендотеліоцитів.

Доведений більш значущий коригуючий вплив ангіоліну ніж мілдронату на кардіо- та системну гемодинаміку у кролів з хронічною доксорубіциновою серцевою недостатністю. Показані шляхи порівняльної дії ангіоліну і мілдронату, що опосередковані впливом на вміст аденілових нуклеотидів, показники гліколізу, маркери окислювальної модифікації білків, антиоксидантні ферменти, морфологію міокарду та маркери ендотеліальної дисфункції у щурів з доксорубіциновою серцевою недостатністю.

Показана ефективність ангіоліну при сумісному застосуванні з ірбесартаном і квінаприлом у щурів зі спонтанною артеріальною

гіпертензією з використанням фізіологічних (визначення артеріального тиску), біохімічних показників (вміст аденілових нуклеотидів, маркери окислювальної модифікації білків, антиоксидантні ферменти, показники гліколізу, білки теплового шоку, компоненти системи оксиду азоту та тіол-дисульфідної системи).

Вперше визначені параметри фармакокінетики ангіоліну у розчині та в таблетках.

В результаті квантово-хімічних розрахунків ангіоліну виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть брати участь у комплексоутворенні з лігандами. Аналіз квантово-хімічних параметрів молекули ангіоліну свідчить про те, що ангіолін може бути переносчиком NO, утворюючи з ним стабільні S-нітрозильні комплекси.

На основі проведених досліджень вирішена важлива теоретична проблема: отримання нової оригінальної сполуки з кардіопротекторною дією, здатної коригувати функцію ендотелію судин за умов різних патологічних станів серцево-судинної системи та вивчення фармакокінетичних особливостей потенційного нового препарату за двома лікарськими формами.

Фактично, результати дисертаційного дослідження дозволили автору сформулювати концепцію фармакологічної корекції захворювань серця та судин, в основу якої покладена необхідність встановлення ланок-мішеней та визначення препаратів для комбінованої терапії, в т.ч. – метаболічної, артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця.

Дані дисертаційної роботи стали основою матеріалів реєстраційного досьє щодо доклінічного дослідження потенційного препарату, яке було подано до Державного експертного центру МОЗ України, де було отримано дозвіл на проведення 1-ї фази клінічних випробувань. Після її завершення та засвідчення перспективності впровадження препарату ангіолін, готуються матеріали для проведення 2-ї фази клінічних випробувань з урахуванням результатів, наданих у дисертації.

Практичне значення отриманих результатів. Практичне та теоретично-практичне значення мають результати дисертаційної роботи Нагорної О.О., поповнюючи наукові знання щодо необхідності фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції за умов різних патологічних станів серцево-судинної системи.

Проведені дослідження є експериментальним обґрунтуванням доцільності створення нового кардіо- та ендотеліопротектору прямої дії і були надані до ДП «Державний експертний центр МОЗ України» з метою отримання дозволу на клінічну апробацію нового лікарського засобу. Після експертизи наданого реєстраційного досьє отримані за дисертаційного дослідження дані стали теоретичним та експериментальним обґрунтуванням доцільності проведення клінічного випробування препарату ангіолін.

Отримання дозволу на проведення клінічного випробування ангіоліну є підставою для перспективного випуску лікарського засобу під назвою «Ангіолін».

Результати досліджень впроваджені в навчальний процес та науково-дослідну роботу на 9 кафедрах фармакології вищих медичних навчальних закладів України.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Отримані О.О. Нагорною результати і розроблені на їхній основі висновки та рекомендації базуються на логічно спланованих дослідженнях на достатній кількості тварин, проведених з використанням сучасних методів оцінки кардіо- та ендотеліотропного впливу препаратів за фізіологічними, морфо-функціональними, біохімічними показниками, а також на даних фармакокінетичних та квантово-хімічних досліджень. Проведені дослідження дозволили виявити сполуку-лідера в ряду похідних 1,2,4-триазолу за антиоксидантними та цитопротекторними властивостями, довести її кардіо- та ендотеліопротекторну дію на моделях патологічних станів серцево-судинної системи та окреслити механізми дії. Всі дослідження проведені в порівняльному аспекті між контрольною та дослідними групами, при використанні препаратів порівняння та з визначенням переваг ангіоліну над досліджуваними кардіологічними засобами.

Висновки та практичні рекомендації базуються на результатах власних досліджень і є відображенням певних закономірностей, що статистично підтверджені за умов глибокого фармакологічного аналізу даних.

Вище зазначене дає підстави стверджувати, що наукові положення та висновки дисертації О.О. Нагорної є цілком обґрунтованими, достовірними, узгодженими з метою та задачами дослідження.

Повнота викладення результатів в опублікованих працях та рефераті. Результати досліджень, проведених Нагорною О.О. за виконання дисертаційної роботи, її основні наукові положення відображені у 53 наукових працях, з яких 30 статей у наукових фахових виданнях, та матеріалах 23 з'їздів, конференцій, конгресів. Дисертантка Нагорна О.О. є співавтором 2 монографій, 2 методичних рекомендацій та трьох патентів України.

Автореферат дисертації оформлений згідно відповідних вимог, за змістом він відповідає дисертації та містить її основні положення.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. За аналізом дисертаційної роботи Нагорною О.О. встановлено, що дисертантка отримала дані, які підтверджують переваги молекули нової сполуки над традиційними засобами. Йдеться, зокрема, про ефективну дозу ангіоліну, що визначена на моделі гострої ішемії міокарда: вона становить 50 мг/кг маси тіла тварин. Відомо, що ефективні дози тіотриазоліну та L-лізинію є вищими. Водночас,

на жаль, порівняльного дослідження з цими препаратами на зазначеній моделі не проводилося. На мою думку, саме факти, підтверджені достовірними результатами дослідження щодо відповідної, за деякими показниками – вищої ефективності ангіоліну при застосування його у нижчій дозі, ніж ефективні дози тіотриазоліну та L-лізинію, є суттєвими аргументами, що обґрунтовують доцільність розробки нового препарату.

Переваги ангіоліну визначені автором дисертації і на моделях гострого інфаркту міокарда, робочої гіпоксії порівняно до обраного дослідником препарату порівняння мілдронату. І, якщо Нагорна О.О. чітко аналізує дані щодо порівняння ефективності ангіоліну та мілдронату на зазначених моделях, доводячи, що ангіолін підвищує толерантність до фізичних навантажень, покращує енергетичний метаболізм міокарда, обмежує його ішемічне пошкодження, на відміну від мілдронату, то автор не зазначає ще одну перевагу ангіоліну – його ефективну дозу, адже вона вдвічі нижча за ефективну дозу мілдронату!

Як зазначалося вище, дисфункція ендотелію проявляється дисбалансом між медіаторами, що забезпечують в нормі оптимальну функцію всіх ендотеліозалежних структур. Дослідження щодо з'ясування ролі нейромедіаторних систем в реалізації функції ендотелію дисертанткою Нагорною О.О. не проводилися. Зрозуміло, що такі дослідження є вельми об'ємними, трудовитратними, вони потребують спеціального планування та виконання із залученням численних фахівців-фармакологів, біохіміків, патофізіологів тощо. Водночас, зважаючи на те, що у функціонуванні серцево-судинної, центральної нервової та інших систем та органів суттєву роль відіграють холінергічна, адренергічна, гістамінергічна, серотонінергічна та інші нейромедіаторні системи як за фізіологічних умов, так і за патологічних станів різного генезу, і корекція їхньої активності досягається фармакологічними препаратами, хочу побажати автору дисертації в подальшому співпрацювати з науковцями для вивчення можливості нормалізації функціонування цих систем за застосування нових препаратів. До-речі, цей аспект дії ангіоліну може бути врахованим за проведення наступної фази клінічних випробувань.

Автор дисертаційної роботи Нагорна О.О. за обґрунтування вибору препаратів для синтезу нової молекули наголошувала на властиві L-лізинію протизапальну та антиексудативну активності. Зважаючи на те, що за сучасними уявленнями, патогенез, зокрема, серцево-судинних захворювань розглядають як загальний запальний процес, було би бажаним проведення досліджень з вивчення анальгезуючої та протинабрякової дії нової сполуки. На жаль, у дисертаційній роботі не показані зазначені активності ангіоліну. Залишається сподіватися, що подальші дослідження учнів доктора наук Нагорної О.О. будуть присвячені саме з'ясуванню цих питань.

Зазначені недоліки не нівелюють наукову цінність та практичне значення отриманих Нагорною О.О. результатів, не спростовують їх, не впливають на висновки, зроблені дисертанткою, а, навпаки, підкреслюють необхідність подальших (клінічних) досліджень щодо кардіо- та

ендотеліопротекторної активності ангіоліну, щодо можливості його комбінованого застосування з квінаприлом, щодо прояву знеболювального ефекту тощо та окреслюють важливі напрями фармакологічного вивчення з метою впровадження результатів у практику охорони здоров'я.

Надані результати роботи породжують дискусійні питання.

Дискусійні питання:

1. За якими основними показаннями застосовуються нині в клінічній практиці препарати хімічного ряду 1,2,4-триазолу і за якими показаннями планується застосування ангіоліну?
2. Чим зумовлений вибір для дослідження препаратів порівняння, а саме – ірбесартану та квінаприлу? За якими показаннями вони застосовуються і чи аналогічні показання передбачаються для ангіоліну?
3. Зважаючи на те, що суттєвий внесок в фармакологію, клінічну практику Ви, Олено Олександрівно, зробили результатами своєї роботи, про що свідчить завершення 1-ї фази клінічних випробувань та підготовка проведення 2-ї фази клінічного дослідження, доцільно, на мою думку, визначитися, чи вважаєте Ви можливим долучити до Інструкції для медичного застосування ангіоліну інформацію щодо можливого потенціювання дії квінаприлу за комбінованого застосування з ангіоліном і чи передбачаються з цього приводу клінічні випробування нового препарату?
4. Результати експериментального дослідження ефективності ангіоліну свідчать про відновлення функціонування серцево-судинної системи на фізіологічному та клітинному рівнях за умов хронічної серцевої недостатності, викликаної доксорубіцином, який, як відомо, спричинює пряму кардіотоксичну дію. Чим (яким механізмом) Ви можете пояснити такий вплив ангіоліну і чи не передбачаєте Ви наявність антитоксичної активності у нового препарату?
5. Чи передбачаєте Ви за подальших клінічних досліджень можливість вивчення протибольової активності ангіоліну?

Висновок щодо відповідності встановленим вимогам. Дисертаційна робота Нагорної Олени Олександрівни «Кардіо- та ендотеліопротекторні властивості похідних 1,2,4-триазолу», де окреслено вирішення однієї з актуальних задач фармакології щодо розробки засобів корекції ключового предиктора різних патологічних станів серцево-судинної системи – ендотеліальної дисфункції – шляхом вивчення оригінального препарату на основі 1,2,4-триазолу Ангіоліну, за обсягом проведених досліджень, повнотою публікацій результатів роботи у фахових виданнях є завершеною самостійною науковою працею, що за суттю відповідає спеціальності 14.03.05 – фармакологія.

За актуальністю обраної теми, методичним рівнем досліджень та науково-практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота дисертаційна робота Нагорної Олени Олександрівни «Кардіо- та ендотеліопротекторні властивості похідних 1,2,4-триазолу» відповідає п.10 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р., №567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент –
доктор медичних наук,
завідуюча відділом фармакології
ДУ «Інститут фармакології та
токсикології НАМН України»

О. Серединська
Н.М. Серединська

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ
НАМН УКРАЇНИ

Підпис *д.м.н. Серединська*
співачую
ченний секретар
О. Серединська

" " 20 р.

