

ВІДГУК

дисертаційної роботи Довгань Романа Степановича «Експериментальне обґрунтування сумісного застосування антигіпертензивних та метаболічних препаратів за умов артеріальної гіпертензії» офіційного опонента доктора медичних наук, професора В.В. Братуся, представленої до спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми.

Лікарські засоби для лікуванні артеріальної гіпертензії сприяють зменшення артеріального тиску але не нормалізують негативні метаболічні і морфологічні зміни у міокарді, судин, головного мозку, нирок, що ускладнює та погіршує прогноз хвороби. У дисертаційній роботі Р.С. Довганя «Експериментальне обґрунтування сумісного застосування антигіпертензивних та метаболічних препаратів за умов артеріальної гіпертензії» запропонований альтернативний підхід до лікування артеріальної гіпертензії, а саме, введення до складу фармакотерапії артеріальної гіпертензії метаболічних засобів, які застосовуються при інших патологічних станах серцево-судинної системи для зменшення дисфункції обміну речовин і морфологічної структури кардіоміоцитів при артеріальній гіпертензії. Такий напрям сучасної фармакології є актуальним та перспективним для даної дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація Довганя Р.С. виконана згідно наукових тематик кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця "Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів (№ держреєстрації НДР 0111U009417) та «Обґрунтування ефективності метаболічних препаратів при сумісному застосуванні з антигіпертензивними лікарськими засобами» № держреєстрації реєстрації 0115 U 004158. Дисертант є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт кафедр.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Результати дисертаційної роботи висновки та наукові положення, щодо сумісного застосування антигіпертензивних препаратів (периндоприл, небіволол, ніфедипін, індапамід) та з метаболічними засобами (ангіолін, елгацин) базуються на достатній кількості експериментальних досліджень фізіологічних, біохімічних та морфологічних результатів досліджуваних органах у щурів з артеріальною гіпертензією, а також під впливом досліджуваних препаратів оцінювали за достатньою об'єктивних інформативних показників: зміною артеріального тиску, осмотичної резистентності мембран еритроцитів, вмісту жирних кислот, енергетичний обмін за вмістом аденілових нуклеотидів, лактату, стан бар'єрної функції мітохондріальних мембран – за показниками відкриття мітохондріальної пори в досліджуваних органах, проведені на значній кількості антигіпертензивних щурів, а також нормотензивних тварин. Слід відмітити, що дисертант провів дослідження квантово-хімічних властивостей молекул антигіпертензивних та метаболічних препаратів.

Висновки дисертації та теоретичні узагальнення базуються на результатах власних досліджень і цілком відображають закономірності, які були виявлені у ході проведених експериментів. Матеріал достатньо повно ілюстрований таблицями та рисунками. Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, оскільки базується на великій кількості сучасних інформативних методів дослідження та коректної обробки цифрового матеріалу. Тому є всі підстави вважати, що наукові положення та висновки даної дисертації є цілком обґрунтовані, узгоджені з метою та задачами дослідження.

Наукова новизна. У дисертаційній роботі автор на основі проведених комплексних досліджень експериментально-теоретичного обґрунтування комбінованої фармакотерапії з антигіпертензивними (периндоприл, небіволол, ніфедипін, індапамід) та метаболічними засобами (ангіолін, елгацин) у щурів з артеріальною гіпертензією у цих тварин з

урахуванням фізіологічних, біохімічних, структурних, енергетичних, метаболічних змін в міокарді, мозку, печінки є актуальним. У щурів з артеріальною гіпертензією артеріальний тиск підвищується на 40% у порівнянні з нормотензивними щурами ($P < 0,05$). Небіволол, периндоприл, ніфедипін знижують артеріальний тиск у щурів з артеріальною гіпертензією на 11%, індапамід – на 7% ($P < 0,05$). Сумісне застосування антигіпертензивних засобів спільно з метаболічними препаратами (ангіолін, елгацин) не підвищує їх антигіпертензивної дії.

У щурів з артеріальною гіпертензією знижується осмотична резистентність мембран еритроцитів у 0,4% розчині натрію хлориду: $57,3 \pm 8,4\%$ проти $24,3 \pm 5,6\%$ у нормотензивних щурів ($P < 0,05$). Досліджувані антигіпертензивні засоби знижують відсоток гемолізу мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією – небіволол на 21%, периндоприл на 38%, ніфедипін на 12%, індапамід на 54% (всі $P < 0,05$).

Проведеними дослідженнями встановлено, що порушуються насичені і ненасичені жирні кислоти у міокарді щурів з артеріальною гіпертензією є мішенями впливу антигіпертензивних препаратів. Бета-адреноблокатор небіволол приводить до перерозподілу насичених жирних кислот на 23 % більше і зниження ненасичених жирних кислот на 12 % більше, порівняно з нормотензивними щурами ($P < 0,05$). Периндоприл при застосуванні у щурів з артеріальною гіпертензією нормалізує у міокарді показники суми насичених жирних кислот до контрольних величин. Небіволол, ніфедипін та індапамід при застосуванні у щурів з артеріальною гіпертензією для нормалізації вмісту жирних кислот в міокарді потребують застосування метаболічних препаратів. Вміст насичених жирних кислот, небіволол з елгацином підвищують на 36%, ніфедипін з ангіоліном 39%, індапамід з ангіоліном на 18%.

Антигіпертензивні препарати при сумісному застосуванні з метаболічними лікарськими засобами відновлюють об'ємну щільність міофібрил. У щурів з артеріальною гіпертензією небіволол з ангіоліном на 23%,

периндоприл з елгацином на 24%, індапамід з ангіоліном на 12%, ніфедипін з елгацином на 22%. Сумісне застосування антигіпертензивних препаратів з метаболічними засобами зменшує площу зрізу мітохондрій у щурів з артеріальною гіпертензією небіволол з ангіоліном на 85%, периндоприл з ангіоліном на 28%, периндоприл з елгацином на 45%, індапамід з ангіоліном на 25%, ніфедипін з ангіоліном 25%. Збільшують кількісну щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією небіволол з ангіоліном на 30%, периндоприл з елгацином на 47%, індапамід з елгацином на 31%, ніфедипін з елгацином 25%. Зменшують об'ємну щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією небіволол з елгацином на 18%, периндоприл з ангіоліном на 19%, ніфедипін з елгацином на 14% ($P < 0,05$).

Сформовані системні уявлення про зміни метаболізму, структурних, морфологічних показників у міокарді, головному мозку, нирках та крові щурів з артеріальною гіпертензією. Установлено, що зменшується кількість передсердних гранул у кардіоміоцитах правого передсердя щурів з артеріальною гіпертензією порівняно з нормотензивними щурами, підвищується вміст маркерів окисної модифікації мітохондріальних білків кетонфенілгідразонів та альдегідфенілгідразонів, збільшується ступінь відкриття мітохондріальної пори в ізольованих мітохондріях тканини головного мозку та міокарда щурів з артеріальною гіпертензією.

У результаті досліджень на щурах з АГ уперше встановлено, що периндоприл в більшій мірі від ніфедипіну й індапаміду відновлює об'ємну щільність міофібрил, каналці саркоплазматичної сітки, площу, кількісну та об'ємну щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією. Периндоприл, небіволол та індапамід, на відміну від ніфедипіну, істотніше збільшують кількість гранул передсердного натрійуретичного пептиду у правому передсерді щурів з артеріальною гіпертензією.

Периндоприл та індапамід у взаємодії з елгацином відновлюють показники осмотичної резистентності еритроцитів. Індапамід при застосуванні сумісно з елгацином, підвищує рівень АТФ, аденілових нуклеотидів,

енергетичний потенціал та індекс фосфорилування в міокарді щурів з АГ порівняно з застосуванням препаратів без комбінації.

Уперше визначені квантово-хімічні властивості молекули небівололу, яка є поліфункціональною за хімічною структурою: атом азоту відповідає за зв'язування молекули з бета-рецептором, що характеризує особливість первинної фармакологічної реакції. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп у периндоприлу свідчать про можливість взаємодії з полярними та неполярними складовими біомембран. У молекулі індапаміду найбільший надлишок електронної густини має атом азоту сульфаніламідної групи. Проведені розрахунки дали змогу встановити, що електронодонорними центрами в молекулі ніфедипіну є метильні групи, а електроноакцепторними – карбоксильні групи та нітрогрупа фенільного кільця.

Уперше здійснено теоретичне та експериментальне обґрунтування доцільності поєднаних введень ангіоліну, елгацину в комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії за умов сумісного застосування з індапамідом, небівололом, ніфедипіном, периндоприлом.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень експериментально обґрунтовують доцільність і перспективність нового напрямку фармакотерапії АГ - комбінованого впливу на біохімічні та структурні зміни в органах-мішенях шляхом сумісного застосування антигіпертензивних препаратів небівололу, периндоприлу, ніфедипіну та індапаміду разом із метаболічними лікарськими засобами – ангіоліном та елгацином. Відновлення структурних компонентів кардіоміоцитів, особливо мітохондрій, саркомерів, нормалізація вмісту жирних кислот, підвищення кількості передсердних гранул, АТФ засвідчує, що додаткове застосування метаболічних засобів (ангіолін, елгацин) із вираженим антиоксидантним і опосередкованим слабким гіпотензивним впливом зумовлює більше виражені фармакодинамічні ефекти антигіпертензивних препаратів (небіволол, периндоприл, індапамід, ніфедипін) порівняно з монотерапією. Сумісне застосування антигіпертензивних і метаболічних засобів сприяє

зменшенню проявів патогенетичних механізмів артеріальної гіпертензії, а саме здійснює вибірковий гіпотензивний, енергетичний і метаболічний ефект і реалізує захисну дію за умов патологічного стану. Стратегія одночасного зниження артеріального тиску та зменшення метаболічних змін дасть змогу істотно зменшити ризик розвитку ускладнень артеріальної гіпертензії.

Оцінка змісту роботи та її завершеності. Дисертаційна робота Р.С. Довгань складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 5 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів», висновків та списку літературних джерел викладений на 338 сторінках комп'ютерного тексту, який включає 154 найменувань кирилицею та 393 – латиницею. Дисертація ілюстрована 47 таблицями та 72 рисунками.

У розділі «Вступ» викладено та обґрунтовано актуальність проблеми, визначено мету і задачі дослідження, наукову новизну та практичну значимість роботи, вказано особистий внесок здобувача у виконання дисертаційної праці, перераховано наукові заходи, на яких проведена апробація фрагментів роботи.

В розділі 1. «Огляді літератури» автором розкрито сучасні погляди щодо обґрунтованого застосування антигіпертензивних та метаболічних препаратів у якості протекторних засобів при артеріальній гіпертензії, роль гіпертрофії міокарда та застосування метаболічних препаратів у даній патології. Огляді літератури» описані сучасні дані про значення гіпертрофії міокарду у розвитку артеріальної гіпертензії та вплив на серце антигіпертензивних засобів. Автор в огляді літератури акцентував увагу, що гіпертрофія міокарда обумовлює розвиток цього синдрому при артеріальному тиску, серцевої недостатності, виникаючи різні зміни у кардіоцитах. Антигіпертензивні препарати понижують артеріальний тиск та сприяють нормалізувати незначні негативні порушення в міокарді та суднах. Метаболічні препарати (мексидол, мексикор, триметазидин, мілдронат, аргінін, глутаргін, коензим Q₁₀ почали застосовувати частіше для стенокардії у клінічній практиці. Дисертант зауважив, що ангіолін і елгацин в комплексному лікуванні артеріальної

гіпертензії за умов сумісного застосування у медикаментів різного механізму дії та хімічної структури – небівололом, периндоприлом, ніфедипіном, індапамідом не застосовано. Це автором обумовило доцільність проведення експериментальних досліджень у дисертації.

«Матеріали та методи дослідження» (розділ 2.) описані використані у дисертації фізіологічні, біохімічні, морфологічні та квантово-хімічні методи дослідження. Методи сучасні, об'єктивні, інформаційні, що зумовили отримати проведенні результати у дисертацій роботі.

Розділ 3. Присвячений визначенню впливу небівололу, метаболічних препаратів (ангіолін і елгацин) та їх сумісного застосування на зміни артеріального тиску, осмотичної резистентності еритроцитів, вміст жирних кислот, морфометричні показники міокарду нормотензивних та гіпертензивних щурів. Небіволол статистично достовірно впливав на підвищений гемоліз еритроцитів щурів з АГ. Даний бета-адреноблокатор при застосуванні у щурів з АГ призводить до перерозподілу у міокарді міристинової, пентадеканової, пальмітинової, стеаринової, олеїнової, лінолевої та арахідонової кислоти у порівнянні до показників нормотензивних щурів. При сумісному застосуванні небіволола разом ангіоліном або елгацином відсоток досліджуваних ЖК міокарда у щурів з АГ відновлювався до показників нормотензивних щурів у порівнянні з групою щурів при монотерапії небівололом.

Небіволол при застосуванні у щурів з АГ з метаболічним препаратом ангіолін збільшує довжину саркомера у порівнянні з іншими антигіпертензивними препаратами, тим самим зменшуючи перескорочення міофібрил у лівому шлуночку більш істотно за інші комбінації препаратів. Сумісне застосування небівололу з ангіоліном зменшувало кількість гранул III типу до 43,1% та збільшувало вміст гранул I та II типів до 57,2%.

Проведені дослідження вказують на доцільність поєднаного застосування небіволола разом з ангіоліном або елгацином при змінених показниках ЖК міокарда на фоні фармакотерапії небівололом при АГ.

У розділі 4. Описані властивості периндоприлу, а також сумісного застосування з метаболічними засобами на зміни артеріального тиску, осмотичну резистентність еритроцитів, вміст жирних кислот, морфометричних показників саркомерів та мітохондрій у гіпертензивних щурів. Периндоприл проявляє взаємодію з елгацином, відновлюючи досліджувані показники у щурів з артеріальною гіпертензією. У результаті досліджень на щурах з АГ встановлено, що периндоприл порівняно від інших антигіпертензивних препаратів відновлює об'ємну щільність міофібрил, каналці саркоплазматичної сітки, площу, кількісну та об'ємну щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією.

У розділі 5. Надається визначення впливу ніфедипіну та їх сумісного застосування з метаболічними засобами у щурів з артеріальною гіпертензією.

Проведений аналіз фізіологічних, біохімічних, морфометричних досліджуваних показників у щурів з АГ після застосування ніфедипіну а також при сумісному застосуванні з ангіоліном або елгацином показав, що ніфедипін знижує підвищений артеріальний тиск у щурів з АГ, знижував відсоток гемолізу еритроцитів приблизно на 30% у порівнянні з АГ. Сумісне застосування ніфедипіну разом з метаболічними лікарськими засобами статистично достовірно відновлює показники ЖК міокарда. Вміст арахідонової ЖК ангіолін сумісно з ніфедипіном знижував на 21% у порівнянні з АГ, відновлював кількість пальмітинової ЖК на 23% більше у порівнянні з монотерапією ніфедипіном та на 36% у порівнянні з АГ. Ніфедипін сприяє збільшенню довжини саркомера на 30%, що сприяє зменшенню перескорочення міофібрил. Ніфедипін при сумісному застосуванні з метаболічними лікарськими засобами статистично достовірно підвищував загальний відсоток заповнення міофібрилами кардіоміоцитів в середньому на 30%. Ніфедипін при монотерапії у щурів з АГ підвищує кількість гранул ПНУП I та II типів на 28%. За результатами проведених досліджень можна стверджувати, що при застосуванні ніфедипіну за АГ потрібно обов'язково комбінувати з метаболічними препаратами ангіолін або елгацин.

У розділі 6. Описується вплив індапаміду та їх сукупного застосування з метаболічними засобами у щурів з артеріальною гіпертензією. Індапамід за умов сумісного застосування індапаміду та елгацину підвищував кількість лактату на 56% та АТФ на 52%. Комбіноване застосування елгацину з індапамідом істотно впливало на енергетичний метаболізм у щурів з артеріальною гіпертензією, нормалізує активність фосфорилування та кількість АТФ, який збільшується на 31,3% при застосуванні індапаміду, але в комбінації з елгацином показник збільшується до 100% відносно АГ. Індапамід зменшує ступінь відкриття мітохондріальної пори в ізольованих мітохондріях тканини головного мозку щурів з артеріальною гіпертензією на 38%, такі ж показники залишаються при комбінації з елгацином.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 328 сторінках машинописного тексту. Робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, обговорення та списку використаних джерел. Дисертація ілюстрована достатньою кількістю таблиць та рисунків.

Автореферат дисертації побудований згідно з вимогами ДАК України і за змістом повністю відповідає дисертаційній роботі.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

Загалом позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Р.С. Довганя, хотілось би в плані дискусії отримати відповідь дисертанта на такі запитання:

1. В деяких експериментальних даних ви вказуєте, що застосовуєте в якості дослідження модель спадкової артеріальної гіпертензії, скажіть яку саме модель спадковості застосовуєте?
2. При гіпертензії є зміни у судинах. Чому їх не застосовували?
3. Як ви можете пояснити взаємодію антигіпертензивних та метаболічних засобів?
4. Чому доцільно застосовувати дані метаболічні препарати – ангіолін або елгацин з антигіпертензивними медикаментами.

Висновок щодо відповідності встановленим вимогам дисертації.

На підставі багатопланового систематизованого дослідження з використанням сучасних методичних підходів вперше отримані науково обгрунтовані дані, які дають підставу стверджувати про ефективність метаболічних препаратів при сумісному застосуванні з антигіпертензивними лікарськими засобами при експериментальній артеріальній гіпертензії. Дана дисертація є самостійною, завершеною науково-дослідницькою працею з актуальної теми фармакології.

За об'ємом виконаних досліджень, новизною отриманих результатів та їх науково-практичним значенням дисертація Довгань Романа Степановича "Експериментальне обгрунтування сумісного застосування антигіпертензивних та метаболічних препаратів за умов артеріальної гіпертензії", відповідає п.10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.13р. №567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент – ННЦ «Інститут кардіології
імені Н.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ,
головний науковий

співробітник відділу патофізіології,
доктор медичних наук, професор

В.В. Братусь

