

ВІДГУК

офіційного опонента члена-кореспондента НАН України, доктора медичних наук, професора В.Ф. Сагача на дисертаційну роботу Довганя Романа Степановича "Експериментальне обґрунтування сумісного застосування антигіпертензивних та метаболічних препаратів за умов артеріальної гіпертензії", 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.

Дисертаційна робота Р.С. Довганя "Експериментальне обґрунтування сумісного застосування антигіпертензивних та метаболічних препаратів за умов артеріальної гіпертензії" присвячена вирішенню важливої проблеми сучасної фармакології – удосконалення фармакотерапії артеріальної гіпертензії. Відомо, що при лікуванні артеріальної гіпертензії застосовують основні групи препаратів, які понижують артеріальний тиск, покращують стан хворих, але недостатньо відновлюють негативні зміни в міокарді, судинах та інших органах.

Сучасні групи лікарських засобів (діуретики, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту) доцільно застосовувати як у моно, так і в комбінованій терапії. Потрібно відмітити, що дані препарати повністю не нормалізують негативні фізіологічні, біохімічні і морфологічні зміни в життєво важливих органах, передусім у міокарді, що ускладнює та погіршує протікання хвороби і її негативний прогноз. У зв'язку з цим дисертантом запропонований альтернативний підхід до лікування артеріальної гіпертензії, а саме, введення до складу фармакотерапії крім антигіпертензивних, також метаболічних засобів (ангіолін та елгацин), які застосовують при інших патологічних станах серцево-судинної системи, з метою корекції дисфункції обміну речовин і морфологічної структури кардіоміоцитів й судинах при артеріальній гіпертензії. Тому дисертаційна робота безсумнівно вказує на актуальність дисертаційної теми.

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

Дисертаційне дослідження виконане у рамках 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» № держ. реєстрації 0115 U 004158. Дисертант є співвиконавцем зазначених НДР.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Отримані Р.С. Довганем результати та розроблені на їх основі наукові положення та висновки щодо сумісного застосування антигіпертензивних препаратів спільно з метаболічними засобами базуються на достатній кількості експериментальних досліджень, виконаних на 310 щурах з експериментальною артеріальною гіпертензією лінії НІСАГ та 40 щурах лінії Вістар, а також проведених квантово-фармакологічних досліджень хімічних структур даних лікарських засобів.

Фізіологічні, біохімічні та морфологічні зміни в досліджуваних органах у щурів з артеріальною гіпертензією, а також під впливом досліджуваних препаратів оцінювали достатньої кількості інформативних показників: зміною артеріального тиску, осмотичної резистентності мембран еритроцитів, вмісту жирних кислот, енергетичного обміну за вмістом аденілових нуклеотидів, стан функції мітохондріальних мембран – за показниками відкриття мітохондріальної пори в досліджуваних органах. Крім цього проведено дослідження квантово-хімічних показників хімічних молекул антигіпертензивних препаратів для встановлення їх молекулярної ролі в механізмах дії.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням стандартного пакету аналізу відповідних програм статистичної обробки. Для

кожної досліджуваної величини визначали показники середнього арифметичного і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного. Нормальність розподілу оцінювали за критеріями Kolmogorov-Smirnov і Lilliefors, Shapiro-Wilk.

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

Наукова новизна.

На основі проведених комплексних досліджень сформовані системні уявлення про зміни фізіологічних, біохімічних, структурних та морфологічних показників у міокарді, головному мозку, нирках та крові щурів з артеріальною гіпертензією шляхом застосування антигіпертензивних (небіволол, периндоприл, ніфедипін, індапамід) та метаболічних (ангіолін, елгацин) препаратів. 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.

Периндоприл, небіволол та індапамід, на відміну від ніфедипіну збільшують кількість гранул передсердного натрійуретичного пептиду у правому передсерді щурів з артеріальною гіпертензією. Інгібітор

ангіотензинперетворюючого ферменту периндоприл на відміну 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. У щурах з артеріальною гіпертензією сумісне застосування небівололу з метаболічними лікарськими засобами відновлює жирно-кислотний склад міокарда до контрольних величин, а при поєднанні з елгацином збільшує довжину саркомерів, зменшуючи перескорочення міофібрил у лівому шлуночку. Індапамід при застосуванні сумісно з елгацином, покращує енергетичні запаси в міокарді збільшує кількість АТФ, аденілових нуклеотидів, енергетичний потенціал та індекс фосфорилування у щурів з АГ.

У дисертації автор провів дослідження проаналізував квантово-хімічні властивості антигіпертензивних (небіволол, периндоприл, ніфедипін та індапамід спільно і метаболічними лікарськими засобами – ангіоліном та елгацином. 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 артеріальною гіпертензією – комбінованого впливу на біохімічні та морфологічні зміни в органах-мішенях шляхом сумісного застосування антигіпертензивних препаратів небівололу, периндоприлу, ніфедипіну та індапаміду спільно з метаболічними лікарськими засобами – ангіоліном, 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 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.

Дисертація Р.С. Довгань побудована за класичною схемою, 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, з них 175 кирилицею і 385 латиницею. Дисертація ілюстрована 47 таблицями і 72 рисунками.

У вступі чітко обґрунтовано та викладено актуальність проблеми, визначено мету і задачі дослідження, наукову новизну та практичну значимість

роботи, вказано особистий внесок здобувача у виконанні дисертаційної праці, наукові положення, на яких проведена апробація фрагментів роботи.

В «Огляді літератури» автором розкрито сучасні погляди щодо патогенетичні обґрунтованого застосування антигіпертензивних й метаболічних препаратів у якості протекторних засобів при артеріальній гіпертензії. В розділі «Огляди літератури» також описані дослідження з квантової фармакології з метою розробки нових лікарських засобів за допомогою комп'ютерного моделювання з використанням сучасних комп'ютерних програм. Уже сьогодні вивчення квантово-механічних, фізико-хімічних, квантово-хімічних властивостей молекул серцево-судинних, вітамінних, антиангінальних препаратів дозволено провести їх всебічні фармакологічні, молекулярні та токсикологічні властивості, встановити прогноз активності з виявленням найбільш вираженої фармакодинамічної ефективності та лікувальної активності нових сполук. Це новий ефективний напрям сучасної фармакології, що проводяться в наукових лабораторіях України та зарубіжних країнах.

У розділі 2. «Матеріали та методи дослідження» наведено опис використаних у роботі фармакологічних, біохімічних, морфологічних, квантово-хімічних та статистичних методів дослідження, обґрунтовує доцільність отриманих результатів. Результати проведених досліджень проведені завдяки статистичної обробки результатів даних здійснювали з використанням стандартного пакету аналізу відповідних програм.

Розділ 3. «Вплив сумісного застосування небівололу з метаболічними препаратами (ангіолін, елгацин) на перебіг артеріальної гіпертензії у щурів» присвячений визначенню впливу даного бета-адреноблокатора, метаболічних препаратів та їх сумісного застосування на зміни артеріального тиску, осмотичної резистентності мембран еритроцитів, вміст жирних кислот, вільнорадикальне окиснення ліпідів, морфометричні показники міокарду нормотензивних та гіпертензивних щурів. Слід відмітити,

що небіволол при застосуванні з усіма досліджуваними метаболічними засобами відновлює надлишковий перерозподіл ЖК у порівнянні з контрольними гіпертензивними щурами та групою щурів при монотерапії. 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.

Розділ 4. «Дослідження комбінованого застосування периндоприлу і метаболічних препаратів на перебіг артеріальної гіпертензії у щурів» присвячений аналізу впливу периндоприлу та їх сумісного застосування з метаболічними засобами на зміни артеріального тиску, осмотичну резистентність еритроцитів, вміст жирних кислот, вільнорадикальне окиснення ліпідів, морфометричні показники саркомерів та мітохондрій гіпертензивних щурів. У результаті досліджень на щурах з АГ встановлено, що периндоприл більш виражено від інших антигіпертензивних препаратів відновлює об'ємну щільність міофібрил, каналці саркоплазматичної сітки, площу, кількісну та об'ємну щільність мітохондрій кардіоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією. Периндоприл є препаратом який проявляє власну метаболічну активність тому сумісне застосування з метаболічними лікарськими засобами не завжди призводить до позитивних результатів. Периндоприл проявляє взаємодію з елгацином відновлює досліджувані показники у щурів з артеріальною гіпертензією.

У розділі 5. «Вплив ніфедипіну та його поєднання з метаболічними препаратами на перебіг аг у щурів» у щурів з патологією, які отримували ніфедипін, артеріальний тиск на початку експерименту дорівнював $155 \pm 5,0$ мм рт. ст., а через 60 діб знизився до $138 \pm 6,0$ мм рт. ст., що статистично нижче показника до лікування. Сумісне застосування ніфедипіну з метаболічними препаратами статистично достовірно знижувало артеріальний тиск у щурів з артеріальною гіпертензією. Ніфедипін з ангіоліном з $155 \pm 2,0$ мм рт. ст. до

139±5,0 мм рт. ст., а ніфедипін з елгацином з 155±2,0 мм рт. ст. до 139±5,0 мм рт. ст. не відповідала більш вираженого пониження артеріального тиску.

Застосування ніфедипіну та метаболічних препаратів, хоча і знижує співвідношення мітохондрій та міофібрил, але не відновлює їх до контрольних величин. Це, з одного боку, може бути пов'язано із розвитком компенсаторних процесів в ушкоджених кардіоміоцитах, а з іншого - необхідністю збільшеної кількості мітохондрій, частина з яких функціонує не повноцінно. Внаслідок їх змін розмірів та кількості мітохондрій, об'ємна щільність цих органел в експериментальних групах залишається статистично однотипною. У щурів з артеріальною гіпертензією співвідношення мітохондрії – міофібрил дорівнює $0,93 \pm 0,02$, що значно (майже удвічі) вище, ніж у контролі. Зменшення цього показника, у порівнянні з нелікованими щурами з АГ, обумовлено збільшеними об'ємами міофібрил. Крім того, необхідно враховувати, що і після застосування препаратів в кардіоміоцитах зберігається частина мітохондрій із зміненою ультраструктурою, притаманною щурам з АГ, тобто із порушеною функцією. В той же час, значні зміни об'ємів, які займають міофібрили в кардіоміоцитах, на фоні незмінених об'ємів мітохондрій призводять до змін співвідношень мітохондрій та міофібрил.

У розділі 6. «Вплив індапаміду та досліджуваних засобів у їх поєднанні на перебіг артеріальної гіпертензії у щурів». Індапамід при застосуванні з елгацином у щурів з артеріальною гіпертензією відновлює рівень лактату на 14%, АТФ на 100%, підвищення енергетичного потенціалу на 100%, та підвищує індекс фосфорилування на 80%. Індапамід спільно з елгацином знижує в міокарді вміст маркерів окисної модифікації мітохондріальних білків кетонфенілгідразонів на 60%, альдегідфенілгідразонів на 80%. Індапамід при застосуванні з елгацином зменшує ступінь відкриття мітохондріальної пори в ізольованих мітохондріях тканини головного мозку щурів з артеріальною гіпертензією на 40%. Відновлювали показники осмотичної резистентності еритроцитів до 64%. Вміст насичених жирних кислот до 46%.

У розділі 7. «Вплив структури молекул антигіпертензивних та метаболічних засобів на фармакодинамічні ефекти (квантово-фармакологічні дослідження)» на підставі проведених квантово-хімічних розрахунків молекул антигіпертензивних препаратів встановлено, що значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп у периндоприлу свідчать про можливість взаємодіяти з полярними та з неполярними складовими біомембран. В молекулі індапаміду найбільший надлишок електронної густини має атом азоту сульфаніламідної групи. Проведені розрахунки дозволили встановити, що електронодонорними центрами в молекулі ніфедипіну є метильні групи, а електроноакцепторними – карбоксильні групи та нітрогрупа фенільного кільця. Молекула небівололу поліфункціональна за своєю хімічною структурою, атом азоту відповідає за зв'язування з бета-рецептором. Місцями протонування в дослідженій молекулі є атоми кисню карбоксильних груп і нітрогрупи та атом азоту дигідропіридинового кільця.

Аналізуючи та узагальнюючи результати проведених досліджень, Р.С. Довгань проявив себе достатньо кваліфікованим науковцем, який добре знає проблему, яку вивчає, вірно оцінює отримані дані, належним чином співставляє їх з літературними даними, робить обґрунтовані висновки.

Висновки дисертації містять фактичний матеріал, відображають сутність проведених експериментів і цілком відповідають поставленим задачам досліджень.

Список використаних літературних джерел, у якому переважають публікації останніх 5-10 років, оформлено згідно з вимогами держстандарту.

Повнота викладення результатів в опублікованих працях та авторефераті.

Результати проведених досліджень та основні наукові положення роботи у достатній мірі відображені у 44 роботах, з них 28 статей у фахових виданнях, 1 монографія, 6 статей в журналах, які входять у міжнародні наукометричні бази, отримано 5 патентів на корисну модель, 9 робіт опубліковані в збірниках матеріалів конференцій, інформаційний лист.

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

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

Позитивно характеризуючи роботу, слід звернути увагу на деякі її недоліки, які мають переважно технічний характер. В окремих місцях відсутні посилання на літературні джерела. Деякі аббревіатури не внесено до списку скорочень.

Зазначені зауваження не мають принципового характеру і суттєво не впливають на науково-практичну цінність дисертації, яка в цілому заслуговує високої оцінки.

Хотілось би почути думку дисертанта на такі дискусійні питання.

1. У чому, на Вашу думку, полягає основна перевага сумісного застосування метаболічних засобів разом антигіпертензивними препаратами у порівнянні з монотерапією останніх?
2. Вами було вивчено дію препаратів на досліджувані органи. Чому паралельно не вивчений вплив на судинну стінку при артеріальній гіпертензії? Це дало б можливість виявити певні переваги одної комбінації над іншою.
3. Які побічні ефекти можуть викликати комбінації антигіпертензивних препаратів разом з метаболічними лікарськими засобами?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації на практиці.

Отримані дані обґрунтовують доцільність поглибленого вивчення механізмів сумісної дії антигіпертензивних препаратів разом з метаболічними лікарськими засобами при артеріальній гіпертензії.

Висновок щодо відповідності встановленим вимогам дисертації.

Дисертаційна робота Довганя Романа Степановича «Експериментальне обґрунтування сумісного застосування антигіпертензивних та метаболічних препаратів за умов артеріальної гіпертензії» за обсягом проведених досліджень, їх науковим рівнем, ступенем вирішення важливої науково-теоретичної проблеми – обґрунтування ефективності метаболічних препаратів при сумісному застосуванні з антигіпертензивними лікарськими

засобами, повнотою публікацій результатів дослідження у фахових виданнях, відповідає паспорту спеціальності 14.03.05 – фармакологія.

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

За актуальністю обраної теми, об'ємом виконаних досліджень, новизною отриманих результатів та їх науково-практичним значенням дисертація Довгань Романа Степановича "Експериментальне обґрунтування 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 –

член-кореспондент НАН України,
доктор медичних наук, професор, завідувач
відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології
імені О.О. Богомольця НАН України

В.Ф. Сагач



Підпис
Кореспондент НАН України
В.Ф. Сагач
засвідчує

Зас. дисертації

(В.Кемер)