

ВІДЗІВ

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, професора **Дроговоз Світлани Мефодіївни** на дисертаційну роботу **Дученко Катерини Андріївни** на тему: «ДІУРЕТИЧНА, АНАЛГЕЗУЮЧА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО ПОХІДНОГО 1,8-ДИЗАМЩЕНИХ 7-АЛКІЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ», представлену до спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при Державній установі «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми. Важливою проблемою сучасної нефрології є оптимізація лікування нефропатій різного генезу, що характеризуються порушенням регуляції водно-сольового обміну та кислотно-лужної рівноваги. Провідним напрямом фармакологічної корекції нефропатій є регуляція об'єму рідини, яка тісно пов'язана з балансом натрію.

Багаторічний досвід з дослідження похідних ксантинів свідчить про виправданий інтерес науковців до цього класу сполук через їх високий фармакологічний потенціал, зокрема і як діуретичних засобів. Новітні наукові дані з вивчення діуретичних властивостей похідних ксантину (Корнієнко В.І., 2016; Самура Б.А. та ін., 2014) вказують на необхідність удосконалення структури похідних ксантину із метою підвищення їх ефективності, отримання препаратів із полімодальними фармакологічними властивостями, а також зниження ризику розвитку їх побічної дії.

Досвід застосування метилксантинів у медичній практиці складає понад сторіччя. За цей період шляхом хімічної модифікації природних молекул (теофіліну, теоброміну, кофеїну) було створено та впроваджено цілу низку лікарських засобів, які з успіхом застосовують і понині (зокрема, амінофілін, пентоксифілін, ксантинолу нікотинат тощо). Інтерес до похідних

ксантину зумовлений потенційно широким спектром їх фармакологічної дії. Відомо, що похідним ксантину притаманна бронхолітична, кардіотонічна, антигіпертензивна, діуретична, антиагрегаційна, антигіпоксична дія (Дроговоз С.М. та ін., 2013). Політропний вплив ксантинів на організм обумовлений механізмами їх дії, зокрема, блокадою фосфодіестерази, збільшенням внутрішньоклітинного рівня цАМФ, а також конкурентною взаємодією із пуриновими рецепторами аденозину. У нирках аденозин регулює вивільнення реніну, швидкість клубочкової фільтрації і тонус судин нирок (Харкевич Д.А., 2010).

Отже, пошук та розробка оригінальних препаратів на основі нових похідних ксантину залишаються перспективною і актуальною проблемою експериментальної фармакології.

Нові похідні 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів завдяки наявності в їх структурі ядра ксантину, а також широкою варіабельністю замісників у базовій молекулі із високою вірогідністю здатні чинити полімодальну фармакологічну дію, що обумовлює доцільність їх їх фармакологічного вивчення, зокрема, як потенційних засобів для корекції нефропатий різного генезу.

Таким чином, тема дисертаційної роботи Дученко Катерини Андріївни «Діуретична, анальгезуюча та протизапальна активність нового похідного 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів» є актуальною, присвяченою вирішенню наукової проблеми – пошуку та фармакологічному вивченню похідних ксантину, які здатні нормалізувати водно-електролітний обмін, кислотно-лужну рівновагу сечі, виявляти нефропротекторну дію та у перспективі можуть використовуватись у фармакологічній корекції патологій нирок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана на кафедрі фармакології і токсикології Харківської державної зооветеринарної академії відповідно до плану науково-дослідних

робіт Запорізького державного медичного університету МОЗ України і Харківської державної зооветеринарної академії в межах теми «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (номер державної реєстрації 0106U003709), в якій дисертант є співвиконавцем.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 176 сторінках комп'ютерного друку, має класичну структуру: складається з анотації (державною та англійською мовами), вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», п'яти розділів із результатами власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню результатів, висновків та списку використаних джерел літератури, який містить 302 посилання (190 – кирилицею та 112 – латиницею). Дисертація ілюстрована 21 таблицею та 12 рисунками.

Оцінка змісту дисертаційної роботи

У вступі на 7 сторінках викладено актуальність, мета і задачі дисертаційного дослідження, наукова новизна і практична значущість отриманих результатів, виокремлено особистий внесок дисертанта у виконання дисертаційної роботи, наведено перелік заходів (конференцій та симпозіумів різного рівня), де було проведено апробацію результатів дисертаційного дослідження, вказано кількість публікацій за матеріалами дисертації, а також обсяг і структура роботи.

У розділі 1 (огляд літератури) на 17 сторінках обґрунтовано доцільність удосконалення фармакологічної корекції порушень регуляції водно-сольового обміну. У трьох підрозділах дисертант детально розглядає основні механізми регуляції водно-сольового обміну та сечоутворення, шляхи фармакологічної корекції порушень водно-сольового обміну, а також

окреслює властивості похідних ксантину та визначає перспективи їх застосування для корекції порушень водно-сольового обміну.

Аналізуючи представлений матеріал, дисертант приходить до висновку, що можливості патогенетичного шляху корекції порушень видільної функції нирок далеко не вичерпані. На підставі чого автор робить висновок про необхідність пошуку нових препаратів, які могли б чинити позитивний вплив на водно-сольовий обмін. З огляду на широкий спектр фармакологічних властивостей похідних ксантину, дисертант обґрунтовує перспективність і актуальність пошуку біологічно активних сполук серед похідних 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів із метою створення на їх основі високоефективних і безпечних лікарських препаратів для корекції порушень діяльності нирок.

У розділі 2 – «Матеріали та методи дослідження» (17 сторінок) дисертантом описані об'єкти і викладені методики їх вивчення із використанням комп'ютерних програм, а також за допомогою загальноприйнятих фармакологічних, біохімічних, патофізіологічних, токсикологічних, гістологічних методів, методи статистичної обробки отриманих результатів.

Об'єктами дослідження є 90 уперше синтезованих оригінальних похідних 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів, з яких відібрано 30 найактивніших, що позитивно впливають на видільну функцію нирок.

Сучасний методологічний рівень дисертаційної роботи підтверджує перелік методів, використаних для досягнення мети роботи.

У розділі 3 (16 сторінок) дисертантом представлена оптимізація проведеного первинного фармакологічного скринінгу у ряду похідних 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів. За результатами комп'ютерного прогнозування біологічної активності 90 похідних 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів було відібрано 30 сполук, що мають найбільший коефіцієнт наявності діуретичної активності.

Проведено скринінгові дослідження токсичної дії 30 нових синтезованих похідних 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів, визначено їх середньоолетальні дози (LD_{50}), досліджено ступінь їх діуретичної активності за умов спонтанного діурезу у щурів. Автором детально проаналізовано залежність виразності фармакологічної та токсичної дії сполук від структури замісників у C_8 положенням ядра 3-метилксантину.

За результатами вивчення ефективності та нешкідливості 30 сполук обрано речовину лідер – сполуку під номером 5, що містить у 8-му положенні (фурил-2)метиламіновий радикал (робоча назва – фуроксан), яку і було обрано автором для подальших поглиблених фармакологічних досліджень.

У розділі 4 (8 сторінок) дисертантом представлено результати вивчення впливу фуроксану за різних режимів введення (одноразового та курсового) на видільну функцію нирок за спонтанного діурезу, а також дослідження діуретичного ефекту фуроксану за одноразового застосування на тлі водного навантаження. Встановлено, що за окреслених умов фуроксан у середньоєфективній дозі 25 мг/кг за діуретичною дією переважає препарат порівняння гідрохлортіазид.

Розділ 5 (11 сторінок) дисертант присвятив дослідженню потенційних механізмів діуретичної дії фуроксану. Автором встановлено, що сполука реалізує свій сечогінний вплив через модуляцію альдостеронових рецепторів за пригнічення та активації мінералокортикоїдної активності, за інгібування ренін-ангіотензинової системи, опосередковує дію через стимуляцію синтезу натрійуретичного пептиду, простагландину E_2 та кінінів.

У розділі 6 (13 сторінок) дисертантом досліджено вплив фуроксану на структурний та функціональний стан нирок на тлі експериментальних нефропатій.

Встановлено виразний нефропротекторний вплив фуроксану, що верифіковано за нормалізацією як видільної функції, так і структури нирок за застосування сполуки на тлі нефропатії, індукованої калію хроматом.

На тлі доксорубіцинової нефропатії фуроксан чинив менш виразний нефропротекторний вплив, що визначено лише за нормалізацією функції (однак, не структури) нирок.

Розділ 7 (4 сторінки) присвячений дослідженню супутніх сприятливих фармакологічних властивостей фуроксану. Встановлено наявність у сполуки виразної аналгетичної та протизапальної дії, а також позитивний вплив на фізичну витривалість тварин.

Отримані результати дозволяють дисертанту прийти до логічного висновку, що вивчені оригінальні похідні ксантину є перспективним класом органічних сполук для розробки потенційних препаратів із діуретичною, аналгетичною та протизапальною дією, які можуть використовуватись при патологіях нирок, що супроводжуються запаленням та біллю.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» (21 сторінка) дисертант підсумовує отримані результати, співставляє їх з відомими даними наукової літератури. Викладення розділу підтверджує глибину знань дисертанта по даному науковому напрямку і вміння аналізувати і оцінювати отримані результати з урахуванням даних літератури. Ознайомлення з розділом створює враження цілісності виконаної роботи, вказує на вміння автора грамотно аналізувати та описувати отримані результати.

Стиль викладу власних результатів досить чіткий, що дозволило дисертанту систематизувати отриманий матеріал і зробити обґрунтовані **висновки**, які відповідають поставленій меті та задачам дисертаційної роботи.

Список використаних джерел літератури складений у відповідності з існуючими вимогами.

Наукова новизна одержаних результатів

За результатами проведеного комп'ютерного прогнозу визначено фармакологічні властивості вперше синтезованих 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів як потенційних діуретичних субстанцій із протизапальною

та/або аналгетичною дією. Банк даних комп'ютерного прогнозу PASS був доповнений результатами вивчення фармакологічної активності досліджуваних речовин. За результатами фармакологічного скринінгу синтезованих похідних ксантинів виявлено сполуку-лідера (фуроксан) за діуретичною активністю.

Поглиблено уявлення про нешкідливість похідних 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів – визначено їх низьку токсичність (IV-V класи за класифікацією К. К. Сидорова).

Встановлено виразні діуретичний та натрійуретичний ефекти фуроксану, доведено його здатність нормалізувати порушення кислотно-лужної рівноваги сечі, водно-електролітного обміну, посилювати фільтраційну функцію нирок, зменшувати реабсорбцію води та натрію. Визначено, що фуроксан зменшує об'єм рідини в організмі, нормалізує електролітний склад та біохімічні показники плазми, а також меншою мірою, ніж гідрохлортіазид, виводить калій.

Досліджено, що діуретична активність фуроксану реалізується через вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову та калікреїн-кінінову системи, синтез простагландину E₂, натрійуретичного пептиду.

Встановлено виразну нефропротекторну активність фуроксану за результатами морфофункціональних досліджень нирок на тлі різних моделей нефропатій: індукованої калію хроматом та доксорубіцином.

Доведено, що потенційному діуретичному засобу фуроксану притаманні протизапальна та анальгезуюча дія.

Практичне значення одержаних результатів

Робота має фундаментальний і прикладний характер.

Дані комп'ютерного прогнозу засвідчили доцільність вивчення різних видів фармакологічної активності похідних 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів для встановлення залежності ефекту від структури синтезованих речовин та виявлення найбільш активних молекул із полімодальною дією.

Експериментально обґрунтовано можливість використання фуроксану

для нормалізації водно-електролітного обміну, кислотно-лужної рівноваги сечі за умов нефропатій різного генезу. Обґрунтовано доцільність подальшого доклінічного вивчення фуроксану як потенційного діуретичного засобу із протизапальною та аналгетичною активністю.

Видано 2 інформаційні листи МОЗ України: «Фармакологічна корекція похідними 3-метилксантину порушень водно-сольового обміну у щурів при позаклітинній гіпергідратації організму (експериментальне дослідження)» (2016 р.), «Корекція похідними 3-метилксантину діяльності нирок при пригніченій функції ренін-ангіотензін-альдостеронової системи (експериментальне дослідження)» (2016 р.).

На підприємстві ТОВ «ХФП «Здоров'я народу» планується впровадження в виробництво лікарського засобу у вигляді таблеток та/або капсул «Фуроксан», який проявляє діуретичну, аналгезуючу та протизапальну дію. Розробка лікарського засобу «Фуроксан» включена до плану розробок ТОВ «ХФП «Здоров'я народу» на 2018-2019 роки.

Результати дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес профільних кафедр Харківської державної зооветеринарної академії, Запорізького державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету, Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, що підтверджено відповідними актами.

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

Дисертаційна робота Дученко Катерини Андріївни «Діуретична, аналгезуюча та протизапальна активність нового похідного 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів» базується на достатньому обсязі даних експериментальних досліджень. Використані в роботі методи є адекватними поставленим задачам. Кількість проведених досліджень є достатнім для достовірної аргументації основних положень і висновків дисертаційної роботи.

Фактичний матеріал достатньою мірою ілюстрований таблицями та рисунками. Усі теоретичні узагальнення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень і повністю віддзеркалюють закономірності, встановлені у ході експериментів.

Зазначене дозволило обґрунтувати наукові положення, висновки, сформульовані в дисертації, і довести наукову новизну роботи.

Коректна статистична обробка даних дозволила отримати результати, достовірність яких не викликає сумнівів.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах і в авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 19 робіт, із них 10 статей у фахових наукових виданнях, у тому числі 1 стаття – у зарубіжному виданні, 7 тез доповідей у матеріалах з'їздів, міжнародних конгресів, науково-практичних конференцій, видано 2 інформаційні листи.

Автореферат повністю відзеркалює зміст дисертації.

Зауваження, що стосуються оформлення та змісту дисертації та автореферату

Істотних недоліків в дисертаційній роботі та авторефераті не виявлені. Робота написана логічно з дотриманням існуючих вимог за структурою, змістом і технічним оформленням, хоча і не позбавлена деяких *недоліків* непринципового характеру:

1. У тексті дисертації зустрічаються граматичні та стилістичні помилки, русизми, незначні помилки, пов'язані зі статистичною обробкою.
2. В огляді літератури та в розділі, присвяченому аналізу та узагальненню власних досліджень, зроблено недостатній акцент на використанні ксантинів як діуретичних препаратів.
3. Аналіз та узагальнення результатів доцільно було би доповнити інтегральними таблицями та рисунками, які би підсумовували та

співставляли або відображали зв'язок між встановленими механізмами та фармакологічними ефектами фуроксану, наочно відзеркалювали виразність діуретичного ефекту та токсичного впливу сполук від наявності або відсутності певних фармакофорів у їх структурі тощо.

4. В аналізі та узагальненні результатів доцільно було би провести всебічний порівняльний аналіз механізмів дії, фармако- та токсикодинаміки фуроксану із існуючими діуретиками-ксантинами.

Під час захисту у порядку наукової дискусії доцільно обговорити такі питання:

1. Чому як препарат порівняння у дослідженні діуретичної дії 30-ти нових 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів та, в подальшому, фуроксану, обрали гідрохлортіазид, а не діуретик ксантинової природи, зокрема, еуфілін?
2. Чому за модуляції мінералокортикоїдної активності на тлі введення ДОКСА та спіронолактону, а також при інгібуванні ренін-ангіотензинової системи еналаприлом не визначали вміст іонів натрію і калію в плазмі крові щурів, а обмежились лише встановленням їх умісту в сечі?
3. Як узгоджуються встановлені в експерименті виразна діуретична та нефропротекторна дія фуроксану з його анальгезуючими та протизапальними властивостями?
4. Які механізми реалізації аналгетичної та протизапальної активності фуроксану Ви можете припустити?
5. Як співставляється збільшення вмісту ПГЕ₂ у плазмі крові на тлі фуроксану зі знеболювальними та протизапальними властивостями сполуки?
6. Як Ви вважаєте, чи не пов'язана анальгезуюча дія фуроксану із центральними ефектами сполуки?

Утім, зазначені зауваження та запитання принципово не змінюють досить високу оцінку дисертаційної роботи К. А. Дученко.

Висновок. У дисертації Дученко Катерини Андріївни «Діуретична, анальгезуюча та протизапальна активність нового похідного 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів» наведено теоретичне узагальнення та вирішення наукової задачі, яка полягає у комплексному дослідженні фармакологічної активності вперше синтезованих похідних ксантину, в експериментальному обґрунтуванні особливостей механізмів їх ренальних ефектів, доцільності застосування найбільш ефективної сполуки 5 – 3-метил-7-(2-гідрокси-3-N-метоксифенокси)-пропіл-8-(фурил-2)метиламіноксантину (фуроксану), якій додатково притаманні анальгезуючий та протизапальний ефекти.

Дисертація Дученко Катерини Андріївни «Діуретична, анальгезуюча та протизапальна активність нового похідного 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів» є завершеним науковим дослідженням і містить нові науково обґрунтовані положення з фармакології, які раніше не виносились на захист. Із урахуванням актуальності теми, наукової новизни, об'єму проведених досліджень, практичної значущості результатів дисертаційна робота Дученко Катерини Андріївни «Діуретична, анальгезуюча та протизапальна активність нового похідного 1,8-дизаміщених 7-алкіл-3-метилксантинів» відповідає вимогам п.11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., а дисертантка заслуговує присудження їй наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент –

професор кафедри фармакології

Національного фармацевтичного університету,

доктор медичних наук, професор

 С. М. Дрогозов

Підпис проф. С. М. Дрогозова

Заступник ректора з питань кадрової роботи

 З. Ф. Подстрелова

