

ВІДГУК

ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА ПРОФЕСОРА МОХОРТА МИКОЛИ АНТОНОВИЧА НА ДИСЕРТАЦІЙНУ РОБОТУ ДУЧЕНКО КАТЕРИНИ АНДРІЙВНИ «ДІУРЕТИЧНА, АНАЛГЕЗУЮЧА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО ПОХІДНОГО 1,8-ДИЗАМІЩЕНИХ-7-АЛКІЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ», ПРЕДСТАВЛЕНУ В СПЕЦІАЛІЗОВАНУ ВЧЕНУ РАДУ Д 26.550.01 ПРИ ДУ«ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ» ДЛЯ ОФІЦІЙНОГО ЗАХИСТУ НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЯ КАНДИДАТА МЕДИЧНИХ НАУК ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ 14.03.05 - ФАРМАКОЛОГІЯ

Актуальність теми. Бурхливий розвиток промисловості, хімізація сільського господарства призвели до різкого погіршення екологічних умов, що, в свою чергу, позначається на захворюваності та смертності населення земної кулі. Значне місце серед патологічних процесів посідає враження сечовидільної системи, особливо нирок. Як правило, гостра та хронічна ниркова недостатність супроводжуються розвитком запальних процесів в нирках та інших органах. Такі випадки відносять до коморбідних станів (поєднаної патології), вони дуже поширені і вимагають вдумливого підходу до діагностики і лікування. Тактика лікування хворих з поєднаною патологією зводиться до комбінованого використання ліків, в таких випадках, з протизапальною, анальгезуючою і нефропротекторною діями, що призводить до необхідності одночасного використання декількох лікарських засобів, які не завжди бувають безпечними в цілому для організму. Для зменшення можливих негативних впливів на організм при комплексному лікуванні захворювань, особливо коморбідної патології, вчені фармакологи направляють свої зусилля на розробку нових лікарських засобів з поліфункціональними фармакологічними властивостями, здатними проявляти лікувальну дію на пошкоджені органи і системи організму. Пошуку, розробці та вивченню фармакологічних властивостей таких сполук і посвячена праця К.А.Дученко. Передумовою представленої до захисту роботи стали широкі дослідження, які протягом довгого часу проводяться на кафедрі фармакології і токсикології Харківської державної зооветеринарної академії по фармакологічному вивченню діуретиків в ряду похідних ксантину. В дисертації розширено і поглиблено скринінг на основі ПАС прогнозу, вивчено 90 сполук, серед яких виділено для подальшого фармакологічного скринінгу 30 сполук з можливими нефропротекторними, протизапальними та анальгезуючими властивостями.

Метою роботи було на основі даних комп'ютерного прогнозування та фармакологічного скринінгу 90 вперше синтезованих 1,8-дизаміщених-7-алкіл-3-метилксантинів визначити сполуку-лідера за діуретичною дією та вивчити механізм її реалізації, дослідити протизапальну та анальгезуючу активність, а також гостру токсичність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі фармакології і токсикології Харківської державної зооветеринарної академії відповідно до плану НДР Запорізького державного медичного університету «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтезованого та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (№ держ. реєстрації 0106U003709). Всі нові сполуки синтезовані в Запорізькому державному медичному університеті під керівництвом доктора фарм. наук, професора М.І. Романенка.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертанткою проведено віртуальний скринінг за допомогою програми PASS 90 сполук похідних ксантину, серед яких виділено 30 субстанцій з прогнозованою протизапальною, анальгезуючою та нефропротекторною активністю. В подальшому за допомогою фармакологічного скринінгу серед найбільш активних похідних ксантину виділена сполука-лідер (5)-3-метил-7-(2-гідрокси-3-п-метилоксифеноксипропіл)-8-(фуріл-2)метиламіноксантин під робочою назвою фуроксан. Дана сполука проявляє низьку гостру токсичність та ефективно впливає на нирки. Дисертантом показано, що фуроксан нормалізує функцію нирок як за умов водної та водно-сольових нагрузок, так і при гострих та хронічних враженнях нирок токсикантами. Під його впливом нормалізується порушена фільтраційна, екскреторна та реабсорбційна функції нирок, підвищується діурез, підсилюється натрійуретична та зменшується калійуретрична дія. Фуроксан проявляє суттєву протизапальну дію за умов експериментального карагенінового запалення кінцівки піддослідних тварин, нормалізуючи при цьому кислотно-лужну рівновагу та водноелектролітний обмін в організмі. Нефропротекторну дію фуроксану дисертант пов'язує з впливом його на альдостеронові та аденозинові рецептори, натрійуретичний гормон, нормалізуючим впливом на кінінангіотензинову систему та систему простагландинів.

Практичне значення одержаних результатів. Дисертантом в співавторстві на основі проведених скринінгових досліджень розроблені методичні рекомендації щодо обґрунтування можливості використання комп'ютерного прогнозу біологічної активності вперше синтезованих сполук для проведення скринінгу фізіологічно активних речовин. Оформлено та опубліковано два інформаційні листи про нововведення в системі охорони

здоров'я. Експериментально обґрунтована доцільність клінічної апробації Фуросану в якості нефропротекторного засобу з протизапальними та анальгезуючими властивостями на підприємстві «ТОХФП ЗДОРОВ'Я народу» планується впровадження засобу в виробництво у формі таблеток чи капсул.

В розділі «*Вступ*» дисертант обґрунтовує актуальність проблеми нефропатологічного синдрому, досягнуті успіхи в лікуванні таких станів та шляхи її подальшого вирішення, звертаючи особливу увагу на пошуки ліків з поліфункціональними фармакологічними властивостями, притаманними для нефропротекторів. Розробка таких ліків, на думку дисертанта, приведе до підвищення ефективності лікування нефропатій та зменшення побічних проявів лікування.

В розділі «*Матеріали та методи досліджень*» наведені дані про хімічні структури С₈-заміщених і конденсованих похідних ксантину, синтезованих в Запорізькому державному медичному університеті під керівництвом професора М.І. Романенка, які вивчала дисертант. В цьому розділі описані моделі експериментальних патологій та методики оцінки ефективності/неефективності вивчаємих сполук. До цього розділу у мене зауважень немає.

В розділі 3 «Комп'ютерний прогноз та скринінг діуретичної активності похідних 1,8-дизаміщених-7-алкіл-3-метилксантинів» дисертант приводить дані комп'ютерного скринінгу фармакологічної активності нових сполук на основі залежності від їх хімічної структури. Віртуальному скринінгу були піддані 90 нових синтезованих похідних ксантину, серед яких виділено 30 сполук з можливою нефропротекторною, протизапальною і анальгезуючою активностями. В цьому розділі наведені дані про гостру токсичність та діуретичну активність вивчаємих сполук а також дисертант проводить віртуальний аналіз залежності фармакологічної активності від структури сполуки.

Розділи 4,5,6. В даних розділах приведені результати самостійних досліджень ефективності та вивчення механізмів дії виділеної найбільш активної субстанції під робочою назвою фуросан. Одноразове і 7 кратне введення фуросану інтактним тваринам та при водно-сольових навантаженнях приводило до підвищення фільтраційної функції нирок, збільшення екскреції креатиніну, натрію та калію, зменшення реабсорбції їх в проксимальних та дистальних відділах нефронів, значного підвищення добового діурезу. Нефропротекторна дія фуросану, як показано дисертантом, в значній мірі обумовлена активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, активацією натрій-уретичного гормону та інгібуванням аденозинових рецепторів. Фуросан підвищує вміст простагландинів ПГЕ₂, калікреїногену та

калікреїну в крові піддослідних тварин, що також призводить до покращення ниркового кровообігу та підсилення діурезу. Нефропротекторна ефективність фуроксану проявилась і за умом гострої ниркової недостатності (одноразове підшкірне введення щурам 2.5 % розчину калію хромату в дозі 0,07 мл/100 г. маси тіла) та при доксорубіциновій нефропатії. Профілактичне та лікувальне введення піддослідним тваринам фуроксаміну в значній мірі зменшувало негативні морфо-функціональні зміни в органах-мишенях, що наочно показано морфологічними дослідженнями, підвищувало працездатність (витривалість) тварин, хоча, практично, не призводило до збільшення процента їх виживання, що теж характерно для референтних препаратів, які використовувались при аналогічних дослідках.

В *розділі 7* «Дослідження супутніх фармакологічних властивостей фуроксану» приведені дані по вивченню протизапальних та анальгезуючих властивостей фуроксану. Показано, що фуроксан проявляє чуттєві протизапальні та анальгезуючі властивості, але дещо уступає по ефективності референтному препарату

В *розділі «Аналіз та узагальнення результатів»* дисертантка в хронологічній послідовності викладає отримані результати, особливу увагу приділяє ефективності фуроксану при різних типах ниркової патології, співставляючи їх з ефективністю референтних сполук. Приходить до висновку, що при впровадженні в практику охорони здоров'я фуроксан може бути використаним для лікування таких коморбідних станів як больовий-ренальний синдром та нефропатій з вираженим запальним процесом, що наразі активно обговорюється в міжнародному науковому товаристві. Фуроксану притаманні поліфункціональні фармакологічні властивості: спроможність нормалізувати водно-мінеральний обмін в організмі, збільшувати діурез та підвищувати витривалість, порушення яких характерні для даної патології. Обговорення викладено професійно, зауважень до нього немає.

Отримані дисертанткою результати обговорювались на багатьох наукових форумах, викладені і надруковані в численних матеріалах, з яких 10 статей у фахових наукових виданнях, 1 стаття в зарубіжних виданнях. Основні результати захищені 2 Патентами України на корисну модель, оформлені і опубліковані 2 Інформаційні листи. Зроблені автором висновки витікають із отриманих результатів, носять конкретний характер. На основі матеріалів дисертаційної роботи розроблені і опубліковані Методичні рекомендації по використанню ПАС програми для віртуальної оцінки фізіологічних властивостей нових хімічних сполук. Планується промислове освоєння та розробка лікарської форми фуроксану.

Оцінюючи роботу в цілому задовільно, доцільним рахую задати дисертанту деякі запитання:

- На думку дисертанта як можна пояснити той факт, що і при активації і при інгібіції мінерально-кортикоїдної активності, реніангіотензинової системи, натрійуретичної активності, калікреїн-кінінової системи та інш. Фуроксан підсилює діуретичний ефект?
 - Чому дисертант не використала, на рівні з карагеніновою патологією та корчами, інших моделей патології при вивченні протизапальних та анальгезуючих властивостей фуроксану?
 - Якими мотивами користувалися дисертант та автори синтезованої активної субстанції називаючи її фуроксаном в той час як в Україні зареєстрований декількома фірмами і використовується в медичній практиці ефективний діуретичний засіб фуроксемід. Дисертант в подальшому планує рекомендувати фуроксан для заміни фуроксаміда?
- Зроблені зауваження носять дискусійний характер і потребують роз'яснення дисертантом.

Висновок

Дисертаційна робота «Діуретична, анальгезуюча та протизапальна активність нового похідного 1.8-дизаміщених-7-алкіл-3-метилксантинів» є самостійною, закінченою науковою працею, в якій проведені віртуальний та фармакологічний скринінги нових синтезованих похідних ксантину, виділено активну субстанцію, яка більш поглиблено вивчена. За актуальністю, об'ємом проведених досліджень, використанням різних моделей експериментальних патологій та сучасних методів досліджень, новизною отриманих даних дисертаційна робота Дученко К.А. повністю відповідає п.11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а дисертант заслуговує присвоєння їй наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Завідувач відділом фармакології серцево-судинних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»
заслужений діяч науки і техніки України
доктор медичних наук, професор



М.А. Мохорт

*Підпис д.м.н., проф. М.А. Мохорта
за свідчення.
Нагальник відділу кадрів*