

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Нарохи Віолетти Петрівни
«Експериментальне дослідження фармакодинаміки координаційних сполук
германію при антрацикліновій інтоксикації», подану до
спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному
фармацевтичному університеті МОЗ України
для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук
за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, 22 – охорона здоров'я

Актуальність теми дисертації. Специфічне токсичне ураження тканин, в першу чергу міокарда, антрацикліновими антибіотиками і його попередження за допомогою фармакологічних агентів залишається невирішеною проблемою в сучасній клінічній практиці, що актуалізує пошук та впровадження цитопротекторів з оптимальними фармакодинамічними параметрами для профілактики та корекції структурно-функціональних порушень за умов хронічної інтоксикації означеними протипухлинними засобами. Враховуючи недостатню кількість на вітчизняному ринку доступних лікарських засобів з цитопротекторними властивостями, здатних попереджати токсичну дію препаратів хіміотерапії, актуальним є пошук і розробка речовин з означеними властивостями.

У зв'язку з вищезазначеним, дисертаційна робота Нарохи В. П. присвячена новому вирішенню актуального наукового завдання фармакології, спрямованого на попередження токсичних ефектів протипухлинної хіміотерапії, зокрема антрацикліновими антибіотиками, шляхом використання нових біологічно активних речовин ряду координаційних комплексів германію з нікотиною кислотою, синтезованих в лабораторії кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом завідувача кафедри, заслуженого діяча науки і техніки України, професора І. Й. Сейфулліної. Оскільки в моделюванні фармакологічних властивостей координаційних

сполук важлива роль належить вибору біоліганду, автором було обрано нікотинову кислоту з урахуванням її відомих метаболіотропних властивостей, а сучасне розширення уявлень про можливі механізми дії ніацину підтверджують подальші перспективи створення нових лікарських засобів на його основі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота Нарохи В. П. виконана за планом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України «Вивчення механізмів ушкодження міокарда при експериментальній кардіоміопатії та її корекції новими координаційними сполуками германію та сполуками метаболітної дії» (№ держреєстрації 0115U000701), в якій автор є співвиконавцем.

Оцінка змісту дисертації та його оцінка. Дисертація побудована відповідно до вимог Наказу № 40 від 12.01.2017 р МОН України і містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, список використаних джерел, додатки. Загальний обсяг дисертації становить 217 сторінок, а обсяг основного тексту – 148 сторінок.

Вступ містить усі положення, передбачені для цієї частини дисертації. У ньому обґрунтовано актуальність обраної теми. Мета дослідження сформульована чітко, лаконічно й узгоджується з назвою роботи. Завдання підпорядковані меті дослідження. Об'єкт та предмет дослідження сформульовані як філософські категорії, що відображають суть спрямування проведених експериментів. Детально вказано наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, внесок автора та інших осіб, що брали участь у дослідженні. відомості про апробацію роботи на наукових форумах.

Розділ 1 – огляд літератури щодо доцільності створення та фармакологічного вивчення координаційних сполук германію з нікотиновою

кислотою в якості цитопротекторів за умов хронічної інтоксикації доксорубіцином. Він має 4 підрозділи і послідовно відображає медико-соціальне значення та механізми токсичної дії антрациклінових антибіотиків, сучасний стан дослідження цитопротекторних засобів при інтоксикації антрацикліновими антибіотиками. Достатньо велику увагу приділено комплексним сполукам германію та перспективі створення лікарських засобів на їх основі, а також доцільності використання саме ніотинової, лимонної та оксиетилідендифосфонові кислот як біолігандів в комплексі з германієм. Автор підкреслює та обґрунтовує вибір ніотинової кислоти завдяки сучасному розширенню уявлень про можливі механізми дії ніацину: активація ніацинового рецептора, запуск каскадних реакцій через вплив на рецептори простагландинів D₂ та E₂ та призначення ніацину в клінічній практиці в комплексному лікуванні захворювань серцево-судинної системи, печінки, інтоксикаціях тощо.

Розділ 2 – «Матеріали та методи дослідження» починається з опису обраних сполук германію з ніотиновою кислотою, наведено їх хімічні формули. Розділ містить схему загального дизайну дослідження, відомості про використаних лабораторних тварин, наведено методику відтворення експериментальної патології, опис методів визначення показників та статистичної обробки результатів. Дисертантом обґрунтовані вибір доз та шляхів уведення досліджуваних координаційних сполук із посиланням на відповідні літературні джерела. Матеріали, моделі та методи, використані в роботі, дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити її завдання та досягти поставленої мети.

Розділи 3-6 містять результати власних досліджень. Кожен з них має від 2-х до 4-х підрозділів. Цифровий матеріал зведений в таблиці й достатньою мірою інтерпретований в тексті. *Розділ 3* присвячений скринінгу цитопротекторної активності обраних біологічно активних речовин, в ході якого було досліджено токсичність координаційних сполук германію за умов тривалості курсу введення антрациклінів в експерименті, їх вплив на вміст

продуктів перекисного окиснення ліпідів та морфологічні показники серця та печінки щурів за умов хронічної інтоксикації доксорубіцином. Встановлено еквівалентні скринінгові дози досліджуваних сполук, що робить скринінг методологічно правильним і закінченим етапом дослідження. За результатами дослідження, наведеними у цьому розділі, встановлено сполуку-лідера: координаційний комплекс германію з нікотиною кислотою МІГУ-1.

У наступному – *розділі 4* наведено результати поглибленого вивчення сполуки-лідера МІГУ-1. Для цього використано низку біохімічних методів, що дозволило всебічно оцінити стан процесів перекисного окиснення у тварин з модельною патологією та вплив на нього потенційного терапевтичного агента. Дисертантом виконана оцінка впливу МІГУ-1 на показники антиоксидантного захисту, реакції ліпопереокиснення та структури спектру жирних кислот ліпідів, окисну модифікацію білків міокарда та печінки щурів при хронічній інтоксикації доксорубіцином. Вплив обраного БАР досліджували в порівнянні з нікотиною кислотою та тіотриазоліном, а результати підтвердили більші цитопротекторні властивості МІГУ-1 на стан тварин із модельною антрацикліною інтоксикацією.

Розділ 5 присвячено результатам дослідження впливу координаційного комплексу германію з нікотиною кислотою на енергетичний обмін та мембранні структури серця та печінки тварин за умов модельованої патології. Дисертант послідовно обґрунтовує позитивний вплив досліджуваної БАР, демонструючи її здатність активувати процеси енергоутворення та інтенсивність енергетичного обміну в дозі 10,0 мг/кг, зменшувати рівень АМФ в порівнянні з групою тварин з хронічною інтоксикацією доксорубіцином і перерозподіляти макроерги в бік АТФ. Після чого досліджується ультраструктура міокарда та печінки та підтверджується збереження кардіоміоцитами системи скоротливих міофібрил, наявність значної кількості міжфібрилярних мітохондрій з

кристами, встановлено зменшення рівня перерозтягу саркомерів. В печінці підтверджено збереження загальної ультраструктурної організації тканини, що свідчило про запобігання процесів апоптозу в клітинах органів. Отримані автором результати цитопротекторної активності підтверджено аналізом вмісту індикаторних ферментів цитолізу в сироватці крові, а саме зниження активності АсАТ, АлАТ та ЛДГ до показників групи інтактного контролю, що засвідчило збереження цілісності як кардіоміоцитів, так і гепатоцитів.

Результати дослідження можливих механізмів цитопротекторної активності МІГУ-1 розглянуто в *розділі 6*. За допомогою проведеної серії досліджень *in vitro* із вивченням активності АТФ-гідролазних систем плазмолемі кардіоміоцитів встановлено, що МІГУ-1 в концентрації 100 мкМ ефективно інгібував активність Na^+ , K^+ -АТФази (знижував активність на 76,3 %) та Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази (на 34,8 %) плазматичної мембрани клітин серцевого м'язу. У цьому ж розділі наведено дані квантово-хімічного аналізу структури сполуки-лідера МІГУ-1, які підтвердили більш виразні антиоксидантні властивості комплексу порівняно з референтним препаратом, ніотиною кислотою, даними енергії нижчої вільної молекулярної орбіталі (-2,24 eV та -0,88 eV) та вищої заповненої молекулярної орбіталі (-8,57 eV та -10,50 eV), а також можливою СОД - імітуючою активністю за рахунок наявності центрального фрагменту Ge-N з довжинами зв'язків в діапазоні 1,809-2,035 Å. Отримані результати підтверджують описані в попередніх розділах дані цитопротекторної активності *in vivo* МІГУ-1, що вказує на потенційну ефективність його використання за умов хіміотерапії антрацикліновими антибіотиками.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження є заключним розділом дисертації, в якому автор підсумовує отримані результати, обґрунтовує наявність цитопротекторної активності МІГУ-1, порівнює одержані дані з раніше відомими, робить спробу встановити можливі механізми виявленої цитопротекторної активності.

Висновки логічно випливають з результатів дослідження та їх аналізу. Вони насичені фактами та відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел літератури містить 260 посилань, включаючи роботи самого автора. Він оформлений з урахуванням вимог до цієї частини рукопису (див. Наказ № 40 від. 12.01.2017 р).

Наукова новизна отриманих результатів не викликає сумніву. На великому фактичному матеріалі, застосовуючи фармакологічні, біохімічні, гістологічні та інші сучасні методи дослідження, автор одержав результати, наукова новизна яких полягає в тому, що вперше експериментально встановлено кардіопротекторні та гепатопротекторні властивості ряду координаційних сполук германію з ніотиною кислотою. Показано, що кардіопротекторні та гепатопротекторні властивості МІГУ-1 реалізуються за рахунок зменшення ступеню вираженості оксидативного стресу, спричиненого хронічним введенням доксорубіцину. З'ясовано, що виявлені кардіопротекторні та гепатопротекторні властивості МІГУ-1 перевищували такі у референс препаратів ніотинової кислоти та тіотриазоліну. Автором вперше встановлено, що в основі реалізації первинної кардіопротекторної активності МІГУ-1 може бути пригнічення активності Na^+ , K^+ -АТФази та Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази плазмолемі кардіоміоцитів, а антиоксидантні властивості сполука може виявляти шляхом супероксиддисмутазоімітуючої активності через наявність центрального фрагменту Ge-N з довжинами зв'язків в діапазоні 1,809-2,035 Å.

Теоретичне та практичне значення роботи. Отримані результати відзначаються практичною цінністю, що дозволило створити на їх основі патент України на корисну модель № 93021 від 10.09.2014, який впроваджено в науково-дослідну роботу Інституту гігієни та екології та НДІ експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця. Також результати роботи впроваджено в науково-дослідну роботу відділу медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології» НАМН України

та відділу фізико-хімічної фармакології Фізико-хімічного інституту імені А. В. Богатського НАН України.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення дисертаційної роботи Нарохи Віолетти Петрівни мають достатній рівень обґрунтованості й достовірності, оскільки базуються на адекватних методах дослідження, достатній кількості експериментів, коректній математичній і статистичній обробці та професійній інтерпретації результатів.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах і в авторефераті. Результати, одержані дисертантом, широко висвітлені в наукових публікаціях (20 наукових праць), з яких 10 статей, серед яких 6 - у наукових профільних виданнях, рекомендованих МОН України, 2 - у зарубіжних профільних наукових виданнях, 1 патент України на корисну модель, 9 тез доповідей. Публікації за темою дисертації віддзеркалюють основні результати досліджень Нарохи В. П. Автореферат дисертації написаний змістовно, грамотно і чітко як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням роботи.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення. Текст дисертації та автореферату викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю. Оформлення дисертації та автореферату відповідає вимогам щодо викладення, об'єму, структури, посилань на джерела літератури. Проте виникли деякі зауваження і запитання.

Зауваження:

1. Кожний з розділів власних досліджень завершується короткими висновками та переліком праць, в яких автор висвітлив результати даного розділу. Вважаю, у цьому переліку не потрібно описувати особистий внесок дисертанта, який наведено у повному списку робіт на початку дисертації, а потім ще й у Додатках.

2. Подекуди в тексті дисертації зустрічаються друкарські помилки, орфографічні та пунктуаційні неточності, деякі невдалі стилістичні вислови.

Виявлені недоліки не зменшують наукової значущості, новизни, теоретичної і практичної цінності отриманих автором результатів дослідження.

Запитання:

1. Чим Ви пояснюєте збільшення токсичності сполук в ряду досліджуваних БАР із збільшенням кількості біолігандів в їх структурі?
2. Який механізм підвищення енергоутворення при введенні МІГУ-1 за умов модельованої патології?
3. Чому було обрано саме вивчення довжини зв'язків в молекулі як квантово-хімічні показники структури координаційного комплексу МІГУ-1 та нікотинової кислоти?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці. Матеріали можуть бути використані для подальшої розробки лікарських засобів з цитопротекторними властивостями за умов хіміотерапії на основі координаційних сполук германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1, ОЕ-5 та ОК-1) та робить перспективним цілеспрямований синтез нових речовин цього ряду із вказаною дією.

Висновок. Ознайомлення з представленою роботою дозволяє зробити загальний висновок, що дисертація Нарохи Віолетти Петрівни за темою «Експериментальне дослідження фармакодинаміки координаційних сполук германію при антрацикліновій інтоксикації» є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке вирішує наукову задачу щодо пошуку цитопротекторів в ряду координаційних сполук германію з нікотиновою кислотою, що сприятиме створенню нових лікарських засобів для оптимізації схем протипухлинної хіміотерапії, зокрема антрацикліновими антибіотиками.

За своєю актуальністю, новизною, методичними підходами та обсягом проведених досліджень зазначена робота повністю відповідає сучасним вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а саме п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів»,

затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами), а її автор Нароха В. П. заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент

доктор фармацевтичних наук, професор,

завідувач кафедри фармакоелектрофізіології

Національного фармацевтичного університету,

заслужений діяч науки і техніки України

Л. В. Яковлева

Підпис
начальника
Л. В. Яковлева
З. Р. Подорожна

