# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0518U000776

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 11-10-2018

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Нагорна Олена Олександрівна
2. Nagorna Olena Oleksandrivna

**Кваліфікація:** к. мед. н., 14.03.05

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор наук

**Аспірантура/Докторантура:** ні

**Шифр наукової спеціальності:** 14.03.05

**Назва наукової спеціальності:** Фармакологія

**Галузь / галузі знань:** Не застосовується

**Шифр наукової спеціальності:** 14.03.05

**Назва наукової спеціальності:** Фармакологія

**Галузь / галузі знань:** Не застосовується

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 09-10-2018

**Спеціальність за освітою:** педіатрія

**Місце роботи здобувача:** ТОВ "Марко Фарм ЛТД" Україна

**Код за ЄДРПОУ:** 20029129

**Місцезнаходження:** вул. Пушкінська, 8, м. Київ, Київ, 03067, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** Д 26.550.01

**Повне найменування юридичної особи:** ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"

**Код за ЄДРПОУ:** 02011901

**Місцезнаходження:** вул. Антона Цедика, 14, м. Київ, Київська обл., 03057, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

**Повне найменування юридичної особи:** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

**Код за ЄДРПОУ:** 02010787

**Місцезнаходження:** бульвар Тараса Шевченка, будинок 13, м. Київ, Київ, 01601, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 34.45

**Тема дисертації:**

1. Кардіо- та ендотелійпротекторні властивості похідних 1,2,4- триазолу

2. Cardio- and endothelial-protective properties of derivatives of 1,2,4-triazole

**Реферат/анотація:**

1. Проведені дослідження гострої токсичності ангіоліну на 3-х видах тварин при різних шляхах введення, за результатами яких він віднесений до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини). В експериментах на щурах при тривалому введенні встановлена відсутність загальнотоксичної дії ангіоліну. Ангіолін не має кумулятивних властивостей. Визначена ефективна доза ангіоліну, яка становить при внутрішньоочеревинному введенні (50 мг/кг). При ГІМ та ХСН досліджений нормалізуючий вплив ангіоліну більш виражений в порівнянні з мілдронатом на показники: ЕКГ, ЧСС, ST, морфофункціональні характеристики міокарда, біохімічні: показники системи синтезу, метаболізму, транспорту оксиду азоту, тіол-дисульфідної системи, енергетичного обміну, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у щурів. При введенні ангіоліну кролям з ХСН відновлювалась скоротлива функція лівого шлуночка. У щурів із САГ препарат не змінював АТ, але нормалізував в монотерапії та в комбінації з ірбесартаном і квінаприлом вміст маркерів окислювальної модифікації білків (АФГ, КФГ), вміст аденілових нуклеотидів, білку теплового шоку (HSP 70), співвідношення eNOS/iNOS, зменшуючи концентрацію продуктів перетворення (нітротирозину,

нітритів), попереджав відкриття мітохондріальної пори міокарда та відновлював жирнокислотний склад ліпідів в плазмі крові щурів. Встановлені показники фармакокінетики ангіоліну в розчині для ін'єкцій та таблетках. Квантово-хімічними дослідженнями визначена роль ангіоліну в перенесенні NO та запобіганні перетворенні NO в пероксинітрит, зберігаючи його ендотеліопротекторні властивості. Експериментальні дані свідчать про те, що Ангіолін володіє вираженою кардіопротекторною, ендотеліопротекторною активністю, в основі якої лежить здатність препарату послаблювати прояви ендотеліальної дисфункції і структурно відновлювати функціональні порушення міокарда. Ключові слова: ангіолін, квінаприл, ірбесартан, мілдронат, гострий інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність, енергетичний обмін, метаболізм оксиду азоту, антиоксидантна дія, кардіо- та ендотеліопротекторні властивості.

2. In the basis of the pathogenesis of cardiovascular disease, the leading role is given to endothelial vascular dysfunction, which can be the pathobiochemical target of the effect of corrective medicines. It is known that many medicines with different mechanisms of indirect action on the function of vascular endothelium (ACE inhibitors, AT-II receptor blockers, L-lysine escinate, and medicines of metabolitotropic action). The active substance (S)-2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolo-5-thioacetate (the working name of Lizini, the new name is Angiolin) was synthesized in the Pharmatron Research Institute for the purpose of creating an effective metabolitotropic endothelioprotector which combines in its structure fragments of the molecules of thiotriazolin and L-lysine escinate and has high anti-ischemic, cardioprotective, neuroprotective, antioxidant and anti-inflammatory properties. Due to the fact that endothelial dysfunction is a consequence of oxidative and nitrosating stress, screening of 11 compounds among 1,2,4-triazole derivatives was carried out on suspension of neurons in rats, among which angiolin was identified as a leader compound that exceeds anti-oxidant properties of other investigating substances. In order to determine the safety of angiolin, experiments were conducted to study its acute and chronic toxicity on 3 species of animals by different ways of administration. These experiments showed that the medicine belongs to the class V of toxicity (practically non-toxic substances). To determine and evaluate the average effective dose (ED50), studies were conducted on model of acute myocardial infarction. As a result of these studies, it was found that the effective dose of «Angiolin» is – 50 mg/kg. Subsequently, the effect of the direct endothelioprotector angiolin and the metabolitotropic medicine of indirect action of mildronate on the ECG measures of rats, morphofunctional and biochemical characteristics of the myocardium, in acute myocardial infarction were compared. Angiolin (50 mg/kg) to a greater extent than mildronate (100 mg/kg) normalized ECG measures in rats, significantly lowering the heart, reducing the ST deviation, restoring to the control level the T wave amplitude. Angiolin normalized to a greater extent than mildronate morphofunctional characteristics of the myocardium, namely, reduced the necrosis region, increasing the concentration of RNA nuclei of cardiomyocytes, cytoplasm by. In this case, angiolin, in comparison with mildronate, to a greater extent reduced the tendency of nuclei of apoptotic destructively altered cardiomyocytes. Angiolin renewed the parameters of the synthesis system, metabolism, transport of nitric oxide (activity of NO-synthase, NO content, nitrotirosine, L-arginine) and thiol-disulphide system (content of methionine, cysteine, reduced sulfhydryl groups), energy metabolism indices (adenine nucleotide content, glycogen, glucose-6-phosphate, pyruvate, isocitrate, malate, creatine phosphokinase activity, malate dehydrogenase, cytochrome C-oxidase), prooxidant-antioxidant homeostasis (level of AFG, CFG, glutathione peroxidase SOD activity). In acute myocardial ischemia which was modeled by the occlusion of the branch of the descending coronary artery of rats, angiolin restored more than mildronate the content of ATP, activity of creatine phosphokinase in the myocardium and showed antioxidant action, reducing the content of AFG, CFG. In acute myocardial ischemia in rabbits, which was modeled by the introduction of caffeine and adrenaline, angiolin, by prophylactic intravenous administration (50 mg/kg) reconstructed the parameters of the contractile activity of the myocardium RILSH, RUILSH, Pmax and arterial pressure which exceeded the effect of mildronate. On the model of doxorubicin chronic cardiac insufficiency in rats, angiolin to a greater extent than mildronate increased motor activity on 35th day, prevented the development of myocardial hypertrophy and prevented the loss of protein in the cytoplasm and mitochondria, reduced the density of nuclei of apoptotic and destructively altered cardiomyocytes, increasing the area, the density of nuclei, concentration RNA in the nuclei and the cytoplasm of cardiomyocytes, prevented the development of fibrosis and restored morphometric indices

of endothelial cells. In chronic heart failure in rats, angiolin increased to a greater extent than mildronate the content of total NO synthase, L-arginine, eNOS density, decreased iNOS, the level of metabolites NO, nitrotirosin, reduced the levels of thiol-disulphide system (content of methionine, cysteine, total recovered thiols, glutathione reductase activity, glutathione peroxidase). Angiolin increased the level of energy metabolism of myocardium in rats with CHF (adenine nucleotide, lactate, pyruvate, malate, glutamate, aspartate, creatine phosphokinase activity). At an intravenous administration of angiolin (100 mg/kg), rabbits with doxorubicin CHF obser

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

## VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Чекман Іван Сергійович
2. Chekman Ivan Sergiyovich

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.03.05

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Чекман Іван Сергійович
2. Chekman Ivan Sergiyovich

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.03.05

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Супрун Еліна Владиславівна
2. Suprun Elina Vladislavivna

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.03.05

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Степанюк Георгій Іванович
2. Stepaniuk Georgy Ivanovich

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.03.05

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Серединська Наталія Миколаївна

2. Серединська Наталія Миколаївна

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.03.05

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Рецензенти**

## VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради** Бухтіарова Тетяна Анатоліївна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні** Бухтіарова Тетяна Анатоліївна

**Відповідальний за підготовку облікових документів**

**Реєстратор**

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності** Юрченко Т.А.