Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0521U100125

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 09-02-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шебеко Сергій Костянтинович
2. Shebeko Sergii Shebeko Sergii Kosniantynovych

Кваліфікація: к. фармац. 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

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 04-02-2021

Спеціальність за освітою: фармація

Місце роботи здобувача: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61002, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 64.605.03

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61002, 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 фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61002, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.31

Тема дисертації:

1. Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування похідних аміноцукрів та флавоноїдів в терапії хронічної хвороби нирок

2. The experimental substantiation of combined application of amino sugar derivatives and flavonoids in the treatment of chronic kidney disease

Реферат/анотація:

1. У дисертації обґрунтовано доцільність оптимізації терапії ХХН шляхом застосування комбінацій похідних ГА з кверцетином у лікарських формах для перорального та ін'єкційного введення у залежності від характеру та стадії захворювання. За результатами досліджень доведено, що для перорального застосування при ХХН найдоцільнішим є комбінований препарат Глюквамін у формі капсул, який містить ГА г/х, N-аГА та кверцетин у співвідношенні 3:3:2, а при ін'єкційному введенні – комбінація N-аГА та КОР у співвідношенні 1:1. Визначено показники ЕД50 даних об'єктів, які склали 79,7 мг/кг для Глюквамінy та 30,2 мг/кг для комбінації N-аГА/КОР. Доведено їх високу безпеку як засобів лікування захворювань нирок при курсовому застосуванні. Оцінка ефективності на різних моделях ниркової патології показала, що Глюквамін (капсули) є найбільш перспективним препаратом при лікуванні ХХН I-III ст., особливо діабетичного та аутоімунного походження за умов латентного перебігу, а комбінація N-аГА/КОР (ін'єкції) – при ХХН III-V ст., особливо за

умов розвитку ТНН й кардіоваскулярних ускладнень, зокрема у сполученні з Глюкваміном, та у якості екстреної допомоги при ішемії нирок, ГУН та загостреннях ХХН. У механізмах нефропротекції досліджуваних об'єктів доведено вагому роль компенсації пластичної недостатності ниркової тканини, інгібування активності медіаторів запалення, активації та адгезії лейкоцитів, відновлення ендотеліальної функції та пригнічення вазоконстрикції, покращення ниркової гемодинаміки й реологічних властивостей крові, запобігання процесів апоптозу й проліферації, гальмування окисного стресу, відновлення балансу ниркової регуляції РААС. Комплекс отриманих результатів обґрунтовує доцільність створення комбінованих препаратів похідних ГА з кверцетином та їх впровадження в лікування ХХН.

2. The thesis is devoted to theoretical generalization and a new practical solution of the scientific problem of optimization of the chronic kidney disease (CKD) treatment. The dissertation substantiates the possibility to increase efficacy and safety of CKD treatment by using combinations of glucosamine (GA) derivatives with quercetin in dosage forms for oral and injectable administration (depending on the stage of CKD) and proves expediency of development and clinical implementation of nephroprotective drugs based on these substances. The study determined that the combination of GA hydrochloride, N-acetylglucosamine (N-aGA) and quercetin in the ratio of 3:3:2 is the most expedient for oral use in CKD treatment. A comparative efficacy study of this combination in different dosage forms for intragastric (i.g.) administration showed that, in capsules (as medication "Gluquamine"), it shows a pronounced nephroprotective effect in minimal change disease and chronic renal failure (CRF) in a magnitude that significantly exceeds the activity of the tablet form of this combination and the reference drugs Quertin and Lespefril. Also, it was shown that N-aGA is the most appropriate component for the development of an injectable drug for CKD treatment because it was superior to GA hydrochloride at intramuscular (i.m.) administration in terms of efficacy in minimal change disease, showed a significant nephroprotective effect in acute kidney injury (AKI) without differences from intravenous (i.v.) administration, as well as in CRF with a pronounced antioxidant effect. This amino sugar should be combined with Corvitin (COR) (which has a prolonged pharmacokinetic profile at i.m. administration relative to i.v. use and a bioavailability of 93%) in a ratio of 1:1, as was confirmed by the highest efficacy of the N-aGA/COR (1:1) combination in AKI, which significantly exceeded the activity of other combinations. The studies concluded that ED50 of Gluquamine is 79.7 mg/kg (19 mg/kg or 1330 mg/day for a human) and ED50 of N-aGA/COR combination is 30.2 mg/kg (7.2 mg/kg or 503 mg/day for a human). Safety studies of Gluquamine and the N-aGA/COR combination as treatment for renal pathology showed that, when used in doses 3 times higher than ED50, they did not show any toxic effects in rats of both sexes, contributed to increasing kidney functional reserve and reduced azotemia. The studies demonstrated that it increases the kidney content of endogenous N-aGA and its free blood fraction, which indicated the recovery of the damaged kidneys membranes. The results of enzyme immunoassays showed that Gluquamine improved vascular endothelium function, reduced hypoxia, normalized the balance of vasodilatation and vasoconstriction factors, as well as reduced kidney content of eicosanoids. In addition, Gluquamine had a significant nephroprotective effect, preserving kidney ultra- and histostructure as well as reducing the degree of glomerulosclerosis and tubular injury. The immunohistochemical study revealed that Gluquamine had a pronounced antiproliferative effect and reduced the intensity of apoptosis. Moreover, taking in account all the studied data set, Gluquamine exceeded ($p<0.05$) the efficacy of the reference drugs Quertin and Lespefril. Generalization of the obtained data concludes that important links in the mechanism of nephroprotection of the studied objects include: compensation of plastic insufficiency of kidney membranes; inhibition of proinflammatory mediators and factors of leukocyte activation and adhesion; recovery of vascular endothelial function; suppression of renal vasoconstriction; an increase of renal hemodynamics due to the endothelial mechanism of regulation; improvement of blood rheological properties; slowing down proliferative processes, prevention of nephrocyte apoptosis, inhibition of renal oxidative stress; restoration of the balance in renal regulation of renin-angiotensin-aldosterone system. The results of the dissertation substantiate the expediency of using the combined drugs containing GA derivatives with quercetin to optimize treatment of renal pathology: while Gluquamine (capsules) is a promising drug for treatment of I-III stages of CKD (especially latent form), the N-aGA/COR combination is appropriate for treatment of III-V stages of CKD, especially in cardiovascular complications (N-aGA/COR can be

used in combination with Gluquamine as well), and as an emergency treatment for ARI and CKD exacerbations. These results need to be confirmed in appropriate clinical trials.

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. Зупанець Ігор Альбертович
2. Zupanets Igor A.

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. Зупанець Ігор Альбертович
2. Zupanets Igor Albertovich

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. Семенів Дмитро Васильович
2. Semeniv Dmytro

Кваліфікація: д. фармац. 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. Подплетня Олена Анатоліївна
2. Podpletnya Olena Anatoliivna

Кваліфікація: д. фармац. 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. Топчій Іван Іванович

2. Topchiy Ivan

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.11

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 Дроговоз Світлана Міфодіївна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Дроговоз Світлана Міфодіївна

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

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