

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0826U000644

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 24-03-2026

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гончаров Олексій Валентинович

2. Oleksii V. Honcharov

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 226

Назва наукової спеціальності: Фармація, промислова фармація

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Фармація

Дата захисту:

Спеціальність за освітою: фармація

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 12435

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: бульвар Марії Примаченко, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: бульвар Марії Примаченко, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.45

Тема дисертації:

1. Аналіз метаболітотропної дії P-адреноблокаторів різних поколінь при хронічній серцевій недостатності (експериментальне дослідження)
2. Analysis of the metabolitotropic effects of P-adrenoblockers of different generations in chronic heart failure (experimental study)

Реферат:

1. Робота виконана на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм та кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Дисертаційна робота присвячена з'ясуванню метаболітотропних механізмів кардіопротекторної дії Гіпертрилу (броміду 1-(*pp*фенілетил)-4*п*аміно-1,2,4*п*триазолію), демонстрації його переваг перед *п*адреноблокаторами різних поколінь та експериментальному обґрунтуванню доцільності його застосування у лікарській формі у вигляді таблеток при хронічній серцевій недостатності. Фундаментальною основою дисертаційної роботи стали результати фармакологічних, біохімічних, імуноферментних, імуногістохімічних, електрофізіологічних, токсикологічних, фармацевтичних та статистичних досліджень,

якими показано високу NO-міметичну, мітопротекторну, протиішемічну та антиоксидантну активність порівняно з п-адреноблокаторами різних поколінь, а також безпечність нового потенційного препарату Гіпертрил у таблетованій формі. Також було досліджено гостру токсичність, кумулятивну активність, місцевоподразнювальну та шкірноподразнювальну дію розроблених таблеток Гіпертрилу. У результаті експерименту було обґрунтовано доцільність застосування таблетованого Гіпертрилу в терапії ХСН як ефективного та безпечного лікарського засобу. Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі комплексних експериментальних досліджень і аналізу даних про порушення електричної активності серця та вегетативної регуляції серцевого ритму, активації оксидативного стресу, пригнічення енергетичного метаболізму і продукції АТФ, порушень нітросидергічної системи отримані нові дані щодо ролі порушень експресії мРНК iNOS, мРНК eNOS та білків iNOS і eNOS у патогенезі розвитку ХСН. Новими є експериментальні дані про те, що вираженість порушень електричної активності серця і вегетативної регуляції серцевого ритму, оксидативний стрес і енергетичний дефіцит пов'язані з дисфункцією NO-системи міокарда. Вперше визначені нові ланки-мішені для терапії ХСН – система NO, та показано перспективність її позитивної фармакологічної модуляції. Вперше експериментально обґрунтовано та клінічно підтверджено застосування нового оригінального п-блокатора з NO-міметичним ефектом – броміду 1-(п-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію (Гіпертрилу) у лікуванні ХСН. Вперше визначено механізм захисної дії Гіпертрилу при експериментальній ХСН, зокрема в активації та нормалізації експресії eNOS/iNOS, підвищенні продукції NO, що призводить до покращення ЕКГ, зменшення оксидативного стресу та поліпшення енергетичного метаболізму. Вперше показано, що курсове введення шурам із експериментальною ХСН внутрішньошлунково Гіпертрилу (3,5 мг/кг) спричиняє негативний хронотропний ефект, що зумовлює зниження ЧСС ($p < 0,001$), інверсію сегмента ST нижче ізолінії до рівня контрольної групи ($p > 0,05$). Введення Гіпертрилу нормалізує тривалість фази деполяризації передсердь (зубець P) та шлуночків (комплекс QRS) до контролю ($p > 0,05$), підвищує спектральну потужність серцевого ритму TPW ($p < 0,001$) та знижує стрес-індекс SI ($p < 0,001$) порівняно з нелікованими тваринами. Вперше показано, що Гіпертрил зменшує прояви вторинної мітохондріальної дисфункції при ХСН – зменшує відкриття мітохондріальної пори ($p < 0,05$), підвищує заряд внутрішньої мембрани мітохондрій міокарда ($p < 0,05$), збільшує продукцію АТФ і АДФ ($p < 0,05$) на фоні нормалізації реакцій циклу трикарбонових кислот, активації компенсаторного малат-аспартатного челночного механізму та обмеження анаеробного гліколізу в умовах експериментальної ХСН. Вперше визначені NO-міметичні властивості Гіпертрилу в умовах експериментальної ХСН – підвищення експресії мРНК eNOS ($p < 0,05$) та білка eNOS ($p < 0,05$), нормалізація експресії мРНК iNOS ($p < 0,05$) і білка iNOS ($p < 0,05$), підвищення продукції NO ($p < 0,05$) та його біодоступності. Вперше продемонстровано переваги Гіпертрилу над базовими п-блокаторами різних поколінь (метопрололом, карведилолом, біспрололом, небівололом) при експериментальній ХСН. Вперше розроблено сучасний метод стандартизації лікарської форми Гіпертрилу для лікування ХСН – таблеток, а також вперше вивчено її безпечність (гостра токсичність, кумуляція, подразнювальна та алергічна дія).

2. The study was conducted at the Educational and Scientific Medical Laboratory Center with Vivarium and the Department of Pharmacology and Medical Prescription with a course in Normal Physiology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The dissertation research is devoted to elucidating the metabolotropic mechanisms of the cardioprotective action of Hypertril (1-(p-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium bromide), demonstrating its advantages over p-adrenoblockers of different generations, and providing experimental substantiation for its use in tablet form in the treatment of chronic heart failure (CHF). The fundamental basis of the dissertation was formed by the results of pharmacological, biochemical, enzyme-linked immunoassay, immunohistochemical, electrophysiological, toxicological, pharmaceutical, and statistical studies. These studies demonstrated the high NO-mimetic, mitoprotective, antiischemic, and antioxidant activity of Hypertril, as compared with p-adrenoblockers of different generations, as well as the safety of this new potential drug in tablet form. The acute toxicity, cumulative activity, local-irritant, and dermal-irritant effects of the developed Hypertril tablets were also studied. The results experimentally justified the feasibility of using tablet Hypertril in the therapy of CHF as an effective and safe medicinal product. Scientific novelty of the obtained results. For the first time,

based on comprehensive experimental studies and analysis of data concerning disturbances in cardiac electrical activity and autonomic regulation of cardiac rhythm, activation of oxidative stress, suppression of energy metabolism and ATP production, and impairments of the nitric oxide system, new data have been obtained regarding the role of altered expression of iNOS and eNOS mRNA and the corresponding proteins (iNOS and eNOS) in the pathogenesis of chronic heart failure (CHF). Novel experimental findings demonstrate that the severity of disturbances in cardiac electrical activity and autonomic regulation, oxidative stress, and energy deficit are associated with dysfunction of the myocardial NO system. For the first time, new therapeutic targets for CHF have been identified – the nitric oxide system – and the prospects of its positive pharmacological modulation have been demonstrated. For the first time, the use of a new original β -blocker with NO-mimetic effect – 1-(*o*-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium bromide (Hypertril) – has been experimentally substantiated and clinically confirmed for the treatment of CHF. For the first time, the mechanism of the protective effect of Hypertril in experimental CHF has been elucidated, specifically through activation and normalization of eNOS/iNOS expression and increased NO production, leading to ECG improvement, reduction of oxidative stress, and enhancement of energy metabolism. It has been shown for the first time that intragastric administration of Hypertril (3.5mg/kg) to rats with experimental CHF exerts a negative chronotropic effect, resulting in decreased heart rate ($p < 0.001$), ST-segment inversion below the isoelectric line to the level of the control group ($p > 0.05$). Administration of Hypertril normalizes the duration of the atrial (P wave) and ventricular (QRS complex) depolarization phases to control values ($p > 0.05$), increases the spectral power of heart rate (TPW, $p < 0.001$), and decreases the stress index (SI, $p < 0.001$) compared with untreated animals. For the first time, it has been demonstrated that Hypertril reduces manifestations of secondary mitochondrial dysfunction in CHF – decreases mitochondrial permeability transition pore (MPTP) opening ($p < 0.05$), increases the inner mitochondrial membrane potential ($p < 0.05$), and enhances ATP and ADP production ($p < 0.05$), accompanied by normalization of tricarboxylic acid cycle reactions, activation of the compensatory malate–aspartate shuttle mechanism, and restriction of anaerobic glycolysis under experimental CHF conditions. The NO-mimetic properties of Hypertril in experimental CHF have been identified for the first time – through increased expression of eNOS mRNA ($p < 0.05$) and eNOS protein ($p < 0.05$), normalization of iNOS mRNA ($p < 0.05$) and iNOS protein expression ($p < 0.05$), enhancement of NO production ($p < 0.05$), and improvement of its bioavailability. For the first time, the advantages of Hypertril over conventional β -blockers of different generations (metoprolol, carvedilol, bisoprolol, and nebivolol) have been demonstrated in experimental CHF. For the first time, a contemporary method for the standardization of the Hypertril dosage form (tablets) intended for CHF therapy has been developed, and its safety profile – including acute toxicity, cumulation, irritant, and allergenic properties – has been comprehensively studied.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Новий напрямок у науці і техніці

Публікації:

- Beta-Blockers of Different Generations: Features of Influence on the Disturbances of Myocardial Energy Metabolism in Doxorubicin-Induced Chronic Heart Failure in Rats / Belenichev I., Goncharov O., Bukhtiyarova N., Kuchkovskiy O., Ryzhenko V., Makyeyeva L., Oksenyich V., Kamyshnyi O. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12 (9). 1957. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12091957>
- Influence of experimental heart failure therapy with different generations of β -adrenergic blockers on Cardiac Electrical Activity (ECG) and Autonomic Regulation of Heart Rhythm (ARHR) / Goncharov O., Belenichev I., Abramov A., Popazova O., Kucherenko L., Bukhtiyarova N., Pavliuk I. *Pharmacia*. 2023. Vol. 70 (4). P. 1157-1165.

<https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e110924>

- The state of the myocardial nitrooxidergic system during modelling of doxorubicin-induced chronic heart failure and the administration of beta-blockers of various generations / I. Belenichev, O. Goncharov, A. Abramov, L. Kucherenko, N. Bukhtiyarova, L. Makyeyeva, V. Ryzhenko, D. Semenov. Farmacia. 2024. Vol. 72 (5). P. 1048-1058. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2024.5.7>
- Вплив нового β -адреноблокатора з NO-модулюючим ефектом «Гіпертрил» на формування дисфункції мітохондрій у міокарді SHR / Беленічев І.Ф., Кучеренко Л.І., Гончаров О.В., Горчакова Н.О., Борисова В.Д. Науково-практична конференція «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології» (22 листопада 2022. м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2022. С. 49.
- Гончаров О.В., Попазова О.О., Скорина Д.Ю. Порівняльна оцінка кардіопротективної дії нового потенційного препарату «Гіпертрил» та β -адреноблокаторів різних поколінь в умовах моделювання доксорубіцинової моделі хронічної серцевої недостатності (ХСН). 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023». (25-26 травня 2023 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2023. С. 82.
- Гончаров О.В. Зміни в нітросидергічній системі міокарду щурів з доксорубіциновою хронічною серцевою недостатністю на фоні введення β -блокаторів. Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2024». (23-24 травня 2024 року, м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2024. С. 133.
- Гончаров О.В., Варванський П.А., Шапаренко Л.В. Порушення енергетичного обміну міокарда при експериментальній хронічній серцевій недостатності: можлива фармакокорекція бета-блокаторами. 85 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025» (15-16 травня 2025 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2025. С. 221.
- THE RELATIONSHIP BETWEEN CEREBRAL AND CARDIAC VASCULAR ENDOTHELIAL DISORDERS IN CARDIAC PATHOLOGY OF ISCHEMIC GENESIS / Aliyeva O.G., Belenichev I.F., Popazova O.O., Goncharov O.V. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 95-річчю професора Андрія Костянтиновича Коломійцева «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці – 2025». (29-30 травня 2025 року, м. Київ). Київ, 2025. С. 248.

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0123U01110

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Беленічев Ігор Федорович

2. Ihor F. Vyelenichev

Кваліфікація: д.б.н., професор, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: бульвар Марії Примаченко, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Полова Жанна Миколаївна

2. Zhanna M. Polova

Кваліфікація: д. фармацев. н., професор, 15.00.01

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-1874-2841

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дериведмідь Людмила Віталіївна

2. Liudmyla V. Deryvedmid

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-5064-6550

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02080936

Місцезнаходження: Харків, Харківський р-н., 61024, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Хромильова Ольга Володимирівна
2. Olha V. Khromylova

Кваліфікація: д. фармацев. н., професор, 15.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-5274-9676

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: бульвар Марії Примаченко, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Михайлюк Євгеній Олегович
2. Yevhenii O. Mykhailiuk

Кваліфікація: к. фармацев. н., доцент, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-2359-9872

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: бульвар Марії Примаченко, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Щербина Роман Олександрович

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

Щербина Роман Олександрович

