

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Калько Катерини Олександрівни на тему «Хронофармакологічне дослідження активності гепатопротекторних засобів», представлену до Спеціалізованої Вченої ради Д.64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми дисертації. Гепатопротектори – група препаратів, що часто застосовується в терапії захворювань гепатобіліарної системи, інтегральний фармакологічний ефект яких є комплексом антиоксидантної, мембраностабілізуювальної, протизапальної, детоксикаційної та імуностимулювальної активностей. Незважаючи, на прогрес у гепатології та медицині в цілому, захворювання гепатобіліарної системи займають провідне місце серед хвороб органів ШКТ.

Активний розвиток хронофізіології, хронопатології, хронофармакології та хронотерапії створює можливість дослідження хронопрофілів препаратів для оптимізації їх фармакологічної ефективності та безпечності. Сьогодні не викликає сумніву, що врахування особливостей хроноефективності та хронотоксичності лікарських засобів суттєво оптимізує фармакотерапію. Однак, на теперішній час дані такого характеру обмежені та встановлені лише для одиничних препаратів окремих лікарських груп .

Виходячи з вищенаведеного, проведення досліджень, які допоможуть встановити «хронопортрети» гепатопротекторів є важливою проблемою сучасної експериментальної та клінічної фармакології і гепатології зокрема.

Дана експериментальна робота присвячена вивченню циркадіанної залежності фармакологічної активності гепатопротекторів, які широко використовуються: антралю, карсилу та глутаргіну за умов гострого парацетамолового гепатиту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертація виконана за планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету, затверджених МОЗ України «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (№ держреєстрації 0103U000478), «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956), в яких автор є співвиконавцем.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше досліджено циркадіанні особливості функції печінки в регулюванні динаміки добового рівня та активності показників прооксидантно-антиоксидантного балансу, показників обміну білків, вуглеводів та перебігу екскреторних і детоксикаційних процесів у щурів самиць та самців за фізіологічних умов та встановлено особливості

десинхронозів циркадіанних ритмів цих показників та обмінів за умов гострого парацетамолового гепатиту.

Вперше на моделюванні гострого гепатиту проведено хронофармакологічну оцінку добових особливостей реалізації гепатопротекторної дії антралю, карсилу та глутаргіну. Встановлено, що антраль та карсил на тлі гострого парацетамолового гепатиту проявляють найбільш виражену гепатопротекторну активність (за сумарною оцінкою впливу препарату на 16 досліджуваних показників активності печінки) на фоні ранкового та вечірнього моделювання патології, тоді як за аналогічних умов – глутаргін – найбільш виражено нормалізує досліджуванні показники активності печінки вночі та вдень.

Порівняльний аналіз циркадіанної залежності гепатопротекторної активності досліджуваних препаратів дозволив зробити висновок відносно подібності хронопрофілей антралю та карсилу з піком гепатопротекції ранком та ввечері, що зумовлено наявністю вираженої прямої антиоксидантної дії у цих препаратів. У хронопрофілі препарату «Глутаргін» пік припадає на денний та нічний періоди, що пов'язано з його метаболітропним механізмом гепатопротекції.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Доведення циркадіанна залежність гепатопротекторної активності антралю, карсилу та глутаргіну, що є підставою для вдосконалення методів фармакотерапії захворювань печінки: призначення їх в період (годину) доби, коли вони найбільш виражено проявляють свою гепатопротекторну дію. В даних дослідженнях встановлено, що особливості хронопортретів цих препаратів пов'язані зі ступенем розвитку десинхронозів печінки.

Отриманні результати є фундаментальним підтвердженням доцільності проведення подальшого хронофармакологічного вивчення цих препаратів для встановлення їх клінічного «хронопортрету» та створення умов для оптимізації інструкції до медичного застосування даних препаратів.

За матеріалами дисертаційної роботи запропоновано спосіб моделювання гострого хронодетермінованого парацетамолового гепатиту та оптимізацію режиму прийому пара-ацетамінофену з врахуванням біоритмів печінки (Інформаційний лист МОЗ України №276-2015, 2015 р). А також, запропоновано новий вдосконалений спосіб терапії гепатитів з врахуванням хроноособливості антралю: періоду доби, коли препарат виявляє максимальну та мінімальну гепатопротекторну активність (Патент України на корисну модель, МПК (2015.01) А61К 31/00А61Р 1/16 Спосіб хронодетермінованої терапії медикаментозних гепатитів антралем).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри фармакології з клінічною фармакологією ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Буковинського державного медичного університету, Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця та у науково-

дослідний процес відділу загальної токсикології Київського інституту фармакології та токсикології НАМН України.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота викладена на 195 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, об'єктів та методів дослідження, 5 розділів експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 60 таблицями та 8 рисунками. Список використаних джерел містить 207 найменувань, з них 120 кирилицею та 87 латиницею.

Перший розділ наукового дослідження присвячений обґрунтуванню доцільності хронофармакологічного вивчення гепатопротекторів. А саме, циркадіанним біоритмам організму та ролі печінки, як периферичного осцилятора, десинхронози, що спостерігаються в діяльності печінки. Обґрунтований вибір гепатопротекторів для хронофармакологічних досліджень.

В другому розділі описані об'єкти та методи дослідження.

Третій розділ присвячений особливостям циркадіанних ритмів показників функції печінки щурів за фізіологічних умов. Представлені циркадіанні ритми показників прооксидантно-антиоксидантного балансу, вуглеводного, білкового, пуринового обмінів, циркадіанні ритми показників екскреторних та детоксикаційних процесів печінки. Розділ завершується п'ятьма висновками, які є важливими для вивчення гепатопротекторної дії препаратів.

Розділ четвертий висвітлює десинхронози циркадіанних ритмів показників печінки на тлі парацетамолового гепатиту в щурів, а саме прооксидантно-антиоксидантний баланс та активність маркерів цитолізу у щурів, показників вуглеводного, білкового та пуринового обмінів, екскреторних та детоксикаційних процесів. Розділ також обґрунтований п'ятьма висновками для аналізу та оцінки хронофармакологічної активності гепатопротекторів.

П'ятий розділ відображає циркадіанну залежність гепатопротекторної активності антралю на моделі парацетамолового гепатиту у щурів. Вивчено вплив антралю на циркадіанні ритми показників прооксидантно-антиоксидантного балансу на процеси цитолізу у щурів, показників вуглеводного, білкового та пуринового обмінів, екскреторних та детоксикаційних процесів. Розділ завершується трьома висновками аналізу доклінічного хронофармакологічного вивчення гепатопротекторних властивостей антралю на моделі гострого парацетамолового гепатиту.

Розділ шостий дисертаційної роботи присвячений циркадіанній залежності гепатопротекторної активності карсилу на моделі парацетамолового гепатиту у щурів.

Вплив карсилу на циркадіанні ритми показників прооксидантно-антиоксидантного балансу та процес цитолізу, показників вуглеводного, білкового та пуринового обмінів, екскреторних та детоксикаційних процесів.

В розділі виділено 5 висновків хронофармакологічного доклінічного аналізу гепатопротекторних властивостей карсилу, що підтверджують найбільш виражений ефект препарату при його застосуванні в лікувально-

профілактичному режимі змодельованої патології в ранковий (09⁰⁰ год) та вечірній періоди в (21⁰⁰ год) доби.

Сьомий розділ висвітлює циркадіанну залежність гепатопротекторної активності глутаргіну на моделі парацетамолового гепатиту у щурів.

Вплив глутаргіну на циркадіанні ритми показників проксидантно-антиоксидантного балансу та активність маркерів цитолізу, показників вуглеводного, білкового та пуринового обмінів, екскреторних та детоксикаційних процесів.

Розділ завершується п'ятьма висновками резюмуючи результати аналізу добової залежності гепатопротекторної активності глутаргіну на фоні гострого парацетамолового гепатиту і встановлені періоди доби, коли препарат найбільш виражено проявляє гепатопротекторну дію.

Аналіз та узагальнення результатів дисертаційного дослідження проведено на високому науковому та методичному рівні з обґрунтуванням чому серед більш як 113 препаратів, які використовуються для лікування патології гепатобіліарної системи було обрано: антраль, карсил та глутаргін.

Використання в експерименті щурів обох статей було обумовлене бажанням встановити циркадіанну залежність функціонування печінки досліджуваних тварин протягом доби у фіксовані періоди.

Положення і висновки, що сформульовані у дисертації, побудовані на основі власних даних, отриманих на щурах з дотриманням правил гуманного ставлення до лабораторних тварин. Усі результати статистично оброблені та піддані науковому аналізу.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За матеріалами дисертації надруковано 16 робіт: 9 статей, з них – 7 у фахових виданнях, рекомендованих МОН України та 2 статі в фахових виданнях інших країн (1 з них входить до бази даних Scopus); 1 патент на корисну модель, 1 інформаційний лист МОЗ України, 5 тез доповідей.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації. Тексти дисертації та автореферату написано українською мовою із дотриманням наукового стилю хоча і не позбавлені граматичних помилок. Оформлення дисертації та автореферату відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, ілюстрації, посилань на джерела наукової літератури. Автореферат відповідає дисертації за змістом і структурою.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Представлена для опонування дисертаційна робота заслуговує цілком схвальної оцінки. Проте, в ній зустрічаються окремі недоліки щодо незначних орфографічних помилок, більшість з яких при кінцевому друкуванні усунені. Зауваження не зменшують наукової новизни, теоретичної і практичної значимості отриманих автором дисертації результатів.

Відмічаючи в цілому високий рівень виконаних досліджень, вважаю необхідним поставити такі запитання, які виникли в процесі ознайомлення з дисертаційною роботою:

1. При проведенні подальших вивчень досліджуваних гепатопротекторів із залученням інших експериментальних моделей гострого ушкодження

печінки (наприклад, спричиненого тетрахлорметаном або алкоголем) чи можна стверджувати, що хронопрофілі антраљу, карсилу та глутаргіну будуть аналогічні установленим ?

2. Як ми можемо використовувати дані щодо встановленої акрофази активності печінки щурів вдень (15.00), з метою екстраполяції результатів циркадіанної залежності гепатопротекторної активності досліджуваних препаратів з щурів на людський організм ?

3. Сечова кислота не відноситься до специфічних маркерів, які характеризують захворювання печінки, як можна пояснити зростання вмісту цього показника у крові на тлі гострого парацетамолового гепатиту ?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Калько Катерини Олександрівни «Хронофармакологічне дослідження активності гепатопротекторних засобів» є завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані результати. Дисертація оформлена відповідно стандарту та вносить свій вклад у вирішення актуальної наукової проблеми, пов'язаної з вдосконаленням терапії захворювань гепатобіліарної системи шляхом врахування хронофармакологічних особливостей дії гепатопротекторів.

Висновок. За актуальністю теми, об'ємом проведених досліджень, новизною отриманих результатів, практичним значенням дисертація Калько Катерини Олександрівни «Хронофармакологічне дослідження активності гепатопротекторних засобів» відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (із змінами згідно з Постановою КМ № 656 від 19.08.2015 р.).

Рекомендація. Калько Катерина Олександрівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 14.03.05 – «Фармакологія».

Офіційний опонент
завідувач кафедри організації та
економіки фармації і технології ліків
Івано-Франківського національного
медичного університету МОЗ України,
доктор фармацевтичних наук, професор



Д. В. Семенів