

В І Д Г У К

*офіційного опонента на дисертаційну роботу
Таттіс Анастасії «ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ
ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ «АЛЬЦИНАРА»,
подану до спеціалізованої вченої ради Д.64.605.03 при Національному фарма-
цевтичному університеті МОЗ України, на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук
за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія*

Актуальність обраної теми дисертації

Відповідно прогнозів експертів ВООЗ, близько 75 % усіх хворих доцільно лікувати препаратами рослинного походження, при цьому завданням сучасної наукової й практичної медичної спільноти є забезпечення інтеграції сучасної фітотерапії до системи охорони здоров'я. Цей постулат підтверджується даними ВООЗ стосовно того, що на сьогоднішній день біля 25 % усіх сучасних лікарських препаратів (ЛП), які широко використовуються у клінічній практиці, у тому чи іншому вигляді, у своєму складі містять компоненти, отримані з вищих рослин.

У цьому аспекті науковий інтерес привертає новий препарат «Альцинара», розроблений на ПАТ НВЦ „Борщагівський ХФЗ” (Україна), що містить у своєму складі екстракт артишоку (ЕА) та порошок часнику. Обидва активні компоненти даного фітопрепарату є добре вивченими та протягом тривалого часу використовуються в офіційній та народній медицині.

Фармакологічні властивості ЕА обумовлені дією комплексу біологічно активних речовин, основним з яких є фенологлікозид цинарін, в сполученні з фенокислотами, біофлавоноїдами й іншими біологічно активними речовинами (БАР), які чинять гепатопротекторну, жовчогінну, діуретичну дію, гіпоуремічну, метаболітотропну дію. Порошок часнику, основним активним компонентом якого є аліцин, чинить значну антимікробну, гіполіпідемічну, фібринолітичну та антиагрегантну дію.

Подібний склад дозволяє припускати наявність у даного комбінованого

фітозасобу феномену фармакодинамічного синергізму, а саме, посилення гіполіпідемічної, гепатопротекторної, жовчогінної, нефропротекторної, діуретичної та інших видів дії при високому рівні безпеки, обумовлених його природним походженням. Застосування лікарського фітозасобу з подібним комплексом фармакологічних властивостей обумовлює перспективність його застосування у профілактиці та терапії цілої низки захворювань серцево-судинної, гепато-біліарної та сечовидільної систем.

У зв'язку з вищевикладеним, доцільним представляється розширення уявлень щодо фармакодинамічного потенціалу нового комбінованого препарату рослинного походження «Альцинара» та окреслення перспективних напрямків його застосування в клінічній практиці, а дисертаційне дослідження Таттис Анастасії є своєчасним і актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана за планами науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету, затвердженими 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.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад та доцільність впровадження у клінічну практику нового вітчизняного фітопрепарату «Альцинара» на основі комбінації екстракту артишоку та порошку часнику.

Розширено уявлення про токсикологічні властивості нового композиційного фітопрепарату „Альцинара”: встановлено, що він є практично безпечним, який не чинить токсичного впливу на організм не тільки при одноразовому, але й при тривалому застосуванні у надвисоких дозах.

Отримано нові дані щодо наявності гіполіпідемічного, гепатопротектор-

ного та жовчогінного ефектів нового комбінованого рослинного препарату, у реалізації яких провідна роль належить феномену фармакодинамічного синергізму його монокомпонентів. За умов гострої «твінової» гіперліпідемії встановлена умовно-ефективна доза «Альцинари» за гіполіпідемічною дією, що склала 100 мг/кг. Доведено позитивний вплив фітопрепарату «Альцинара» в дозі 100 мг/кг на перебіг субхронічної «вітамінної» гіперліпідемії у щурів, що характеризується сукупністю не тільки гіполіпідемічної і антиатерогенної дії (вміст холестерину ЛПНЩ у крові вірогідно ($p < 0,05$) знижувався на 35,0 %, загального холестерину – на 15,0 %, холестерину у стінці аорти – на 11,0 %, індекс атерогенності – у 1,6 разу), але й антиоксидантними, ендотеліопротекторними та антиагрегантними властивостями. При гострому тетрахлорметановому ураженні печінки у щурів встановлена ED_{50} препарату «Альцинара» за гепатопротекторною активністю, яка складає $59,6 \pm 8,3$ мг/кг за сумою діючих речовин, що підтверджено вірогідним зниженням інтенсивності цитолітичних, вільнорадикальних та запально-деструктивних процесів у тканині печінки. Показник ED_{50} «Альцинари» за жовчогінною дією склав $72,4 \pm 11,0$ мг/кг, при цьому дослідний препарат проявив себе як істинний холеретик, сприяючи виведенню надлишку холестерину у вигляді жовчних кислот та підтриманню холестеринового гомеостазу.

Поглиблено дані про лікувальне застосування у дозі $59,6 \pm 8,3$ мг/кг фітопрепарату «Альцинара», який чинив комплексний позитивний вплив на перебіг хронічного тетрахлорметан-етанолового гепатиту у щурів, вірогідно ($p < 0,05$) знижуючи інтенсивність цитолітичних та холестатичних процесів (активність у крові АлАТ зменшувалася у 1,7 разу, ГГТП та ЛФ – у 1,6 разу), нормалізації процесів ПОЛ та стану антиоксидантної системи (вміст ТБК-реактивних у тканині печінки знижувався на 29,0 %, ВГ – підвищувався у 2,0 рази, активність каталази – у 1,5 рази, СОД – у 1,2 разу), відновленні жовчоутворюючої (швидкість секреції жовчі підвищувалась у 1,7 разу, вміст жовчних кислот – у 1,4 разу), поглинально-видільної (коефіцієнт ретенції бромсульфалеїну знижувався у 2,0 рази) та біотрансформаційно-детоксикаційної (тривалість «тіопенталового сну» знижува-

лась у 1,7 разу) функцій печінки. За впливом на більшість показників «Альцинара» вірогідно перевершила активність референтного препарату «Хофітол», що підтверджено даними біохімічного та гістологічного дослідження.

Наявність вираженої гіполіпідемічної, антиатерогенної, гепатопротекторної, антиоксидантної, жовчогінної дії та позитивний вплив на тромбоцитарно-судинний гемостаз обумовлюють перспективність застосування фітопрепарату «Альцинара» для лікування та профілактики порушень ліпідного обміну та уражень печінки різного генезу, а також комбінованих патологічних станів на їх основі.

Практичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційної роботи експериментально обґрунтовують доцільність розробки лікарського засобу на основі комбінації екстракту артишоку та порошку часнику. На сьогодні досліджувана фітокомбінація зареєстрована в Україні як дієтична добавка під назвою «Альцинара» (висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи ДСЕС України № 05.03.02-06/62248 від 12.07. 2013 р.) та впроваджена у виробництво на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Отримані дані є фрагментом доклінічного вивчення препарату «Альцинара» (звіти про науково-дослідну роботу «Доклінічне дослідження токсикологічних властивостей дієтичної добавки «Альцинара» та «Доклінічне дослідження фармакологічних властивостей дієтичної добавки «Альцинара»), у яких автор є співвиконавцем.

За результатами проведених експериментальних досліджень запропоновані способи розробки ефективних засобів гіполіпідемічної дії на основі екстракту артишоку та порошку часнику (інформаційний лист МОЗ України з проблеми «Клінічна фармакологія та клінічна фармація» № 194-2016, 2016 р.).

Результати роботи впроваджені у науково-педагогічний процес на кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 08 від 24.01. 2017 р.), медичної біології, фармакогнозії та ботаніки ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 05 від 25.01. 2017 р.), фармакології та медичної рецептури

Харківського національного медичного університету (протокол № 11 від 13.02. 2017 р.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Таттис Анастасії «Експериментальне вивчення фармакологічних властивостей препарату «Альцинара», базується на достатньому об'ємі даних експериментальних досліджень. Використані в роботі методи є адекватними поставленим завданням. Кількість проведених досліджень є достатньою для достовірного аргументування основних положень і висновків дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Таттис Анастасії є завершеною науковою роботою, виконаною на актуальну тему, має наукову новизну і практичну значущість. На підставі отриманих результатів експериментально обґрунтована доцільності застосування нового комбінованого рослинного препарату «Альцинара» в медичній практиці. Вказане дозволило обґрунтувати наукові положення, висновки, сформульовані в дисертації, і довести наукову новизну роботи. Результати дисертації цілком переконливі, їх достовірність не викликає сумнівів.

Основний зміст дисертації та його оцінка

Загальні відомості про роботу. Дисертаційна робота викладена на 210 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел літератури. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 36 таблицями, 45 рисунками. Список використаних джерел містить 160 найменувань, з них, 99 – кирилицею та 61 – латиницею.

У вступі викладені актуальність наукового напрямку, мета і завдання дисертаційної роботи, наукова новизна і практична значущість отриманих результатів і описаний особистий внесок здобувача у виконання дисертацій-

ної роботи, зазначена апробація результатів дисертації, вказана кількість публікацій за матеріалами дисертації, її об'єм і структура.

Огляд літератури. Дисертантом представлений літературний огляд, в якому узагальнені сучасні уявлення про застосування фітозасобів зі вмістом екстракту артишоку та порошку часнику в світовій клінічній практиці. Наведено клініко-фармацевтичний аналіз ринку сучасних комбінованих лікарських фітопрепаратів для лікування захворювань серцево-судинної, гепатобіліарної, сечовидільної системи.

На основі критичного аналізу по застосуванню препаратів на основі екстракту артишоку та порошку часнику обґрунтована доцільність створення на їх основі комбінованого фітозасобу в оптимальних співвідношеннях, що забезпечують достатню ефективність та високу безпеку.

У розділі 2 (матеріали і методи) дисертантом описані об'єкти і викладені методики вивчення з використанням фармакологічних, біохімічних, морфологічних методів дослідження і представлені методи математичної статистики. Вказаний розділ дає уявлення про об'єм і послідовність досліджень. Сучасний методологічний рівень дисертаційної роботи підтверджує перелік експериментальних моделей і методів, використаних для досягнення мети роботи. Використані моделі «твінової» гіперліпідемії, субхронічної «вітамінної» гіперліпідемії, гострого тетрахлорметанового гепатиту, хронічного гепатиту, спричиненого введенням тетрахлорметану та етанолу у щурів. Також проведено вивчення гострої та субхронічної токсичності. У роботі використаний широкий спектр біохімічних, клінічних досліджень та морфологічного вивчення.

У розділі 3 дисертантом представлені результати дослідження токсикологічних властивостей фітопрепарату «Альцинара». Показано, що за токсикологічними характеристиками «Альцинара» при в/ш шляху введення відноситься за загальноприйнятою класифікацією К. К. Сидорова (1973) до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

Дисертантом переконливо доведено, що під впливом «Альцинари» при

повторному введенні у всіх досліджуваних дозах не відбувається будь-яких значимих змін у морфофункціональному стані внутрішніх органів щурів, що свідчить про відсутність кардіо-, гепато-, та нефротоксичної дії, а також негативного впливу на стан центральної нервової та імунної систем, і характеризує даний засіб, як високо безпечний при тривалому застосуванні навіть у високих дозах.

У розділі 4 дисертант при вивченні гіполіпідемічної активності провів визначення умовно-ефективної дози фіторепарату «Альцинара» на моделі «твінової» гіперліпідемії у щурів. Також довів позитивний вплив «Альцинари» на перебіг «вітамінної» гіперліпідемії у щурів, що обумовлений комплексною дією даного засобу, а саме, гіполіпідемічною, антиатерогенною, антиоксидантною, антигіпоксичною, ендотеліо-протекторною та антиагрегантною активностями.

У розділі 5 досліджено гепатопротекторну (модель гострого тетрахлометанового ураження) та жовчогінну (інтактні тварини) дії. Також проведено поглиблене вивчення впливу препарату на перебіг хронічного гепатиту, спричиненого тетрахлометан-етаноловим ураженням.

В ході вивчення ефективних доз «Альцинари» за гепатопротекторною дією на моделі гострого тетрахлометанового гепатиту у щурів було показано виражений антицитолітичний та антиоксидантний вплив препарату на розвиток патології, що мав яскравий дозозалежний характер і був використаний при визначенні підсумкової гепатопротекторної активності.

У ході досліджень жовчогінної активності було визначено, що найбільш виражену жовчогінну здатність «Альцинара» проявляє у дозі 100 мг/кг, що вірогідно перевершує активність препарату у двох інших досліджуваних дозах (25 та 50 мг/кг) та не має відмінностей стосовно препарату порівняння «Алохол».

Отримані результати з вивчення впливу на перебіг хронічного гепатиту показали, що за сукупністю досліджуваних показників «Альцинара» чинила комплексний позитивний вплив на перебіг хронічного гепатиту, спричинено-

го введенням тетрахлорметану та етанолу, за рядом показників перевершуючи референтний зразок «Хофітол».

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів» показує обсяг та глибину знань дисертанта по даному науковому напрямку і уміння аналізувати і оцінювати отримані результати з урахуванням даних літератури. Стиль викладу власних результатів досліджень чіткий, що дозволило дисертанту систематизувати одержаний матеріал і зробити науково обґрунтовані висновки, які відповідають поставленій меті і завданням дисертаційної роботи.

Даний розділ переконливо засвідчує, що «Альцинара» є перспективним засобом гіполіпідемічної, антиатерогенної, гепатопротекторної та жовчогінної дії, застосування якого є доцільним з метою профілактики та лікування атеросклерозу, захворювань гепато-біліарної системи та порушень травлення, та обумовлює необхідність подальшого клінічного вивчення «Альцинари» у хворих даного профілю.

Висновки дисертації, кількість яких становить 6, узагальнюють результати досліджень. Вони викладені лаконічно, повністю відповідають фактичним даним, меті та завданням роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах і в авторефераті

Основні положення дисертаційної роботи викладені в 14 наукових працях: 8 статей (з них 1 стаття – у зарубіжному виданні та 5 статей у виданнях, рекомендованих МОН України), 1 інформаційний лист та 5 тез доповідей.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Оформлення дисертації та автореферат відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, графічного матеріалу, ілюстрацій, посилань на джерела літератури. Зміст автореферату відповідає результатам, викладеним у дисертації і повністю висвітлює усі її положення та висновки.

Зауваження, що стосуються оформлення і змісту дисертації та автореферату

Дисертація та автореферат оформлені у відповідності до вимог МОН

України. Однак, у результаті ознайомлення з дисертацією маю висловити наступні зауваження:

1. Мають місце технічні недоліки по оформленню дисертаційної роботи (розрив слів при переносі, граматичні помилки (стор. 6, 12, 15, 18, 42, 55, 57,85), невдалі стилістичні вирази та ін.).

2. Доволі великий загальний обсяг дисертаційної роботи (210 сторінок), який можна було б зменшити шляхом розміщення всіх таблиць та рисунків, що займають повні сторінки, у додатках.

Зауваження стосовно роботи, що рецензується, не є принциповими та не знижують її наукової і практичної значущості, не впливають на загальне позитивне враження від неї.

При аналізі дисертаційної роботи Таттіс Анастасії виникли наступні запитання:

У порядку наукової дискусії хотілося б вислухати судження дисертанта з таких питань:

1. Чим можна пояснити відсутність гіполіпідемічного ефекту досліджуваного препарату при нормоліпідемії? З яким механізмом дії це може бути пов'язано?
2. Яким методом визначали ВЕФР? Чи є даний метод високо-специфічним для щурів? Який саме ВЕФР (А, В, С) визначали?
3. Чому використовували тільки один вид тварин в роботі? Чому при вивченні токсичності не використовували дозу вище 5000 мг/кг?

Вважаю, що дисертаційна робота Таттіс Анастасії «Експериментальне вивчення фармакологічних властивостей препарату «Альцинара» є закінченим науковим дослідженням, за актуальністю теми, новизною отриманих результатів, їх практичною значимістю, а також за об'ємом відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.13 р. №567 (із змінами), які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних

наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, а дисертант заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук.

Офіційний опонент,

завідувач кафедри загальної та клінічної фармації

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

доктор фармацевтичних наук,

професор

О.А. Подплетня

