

## ВІДГУК

**офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, старшого наукового співробітника**

**Гордієнка Анатолія Дмитровича**

на дисертацію Таттїс Анастасії на тему: «Експериментальне вивчення фармакологічних властивостей препарату Альцинара» яку подано до спеціалізованої Вченої ради Д.64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

### **Актуальність обраної теми.**

Захворювання, в основі яких лежить розвиток атеросклерозу, займають лідируюче місце в структурі смертності населення в світі і в Україні.

Медикаментозна тактика боротьби з однією із ключових ланок атерогенезу – дисліпідемією (ДЛП) – представлена засобами синтетичного походження: статини, фібрати, ніотинова кислота, секвестранти жовчних кислот, які виявляють побічні ефекти, мають протипоказання, що обмежує їх широке клінічне застосування. Останніми роками значно збільшується кількість досліджень, направлених на пошук альтернативних гіполіпідемічних засобів, серед яких ведуче місце займають препарати природного походження (особливо комплексні препарати), що впливають на різні ланки патогенетичного процесу та мають високий профіль безпеки. Створення комплексних препаратів з гіполіпідемічними властивостями представляється актуальним не лише для потенційного використання при легких формах порушення ліпідного обміну, але і у поєднанні із статинами і іншими лікарськими препаратами гіполіпідемічної спрямованості, з метою зниження дози останніх, а відповідно і їх побічних ефектів. Вивчення роздільної дії природних компонентів на ліпідний обмін обмежує потенційну їх синергетичну активність, в той час як застосування натуральних полікомпонентних складів дозволяє посилити відомі корисні властивості кожного з інгредієнтів, впливаючи на різні етапи атерогенезу. Між тим, експериментальних робіт, спрямованих на створення нових гіполіпідемічних натуральних комплексів, недостатньо, а наявні освітлюють лише частину проблеми і не завжди мають клінічну значущість.

Науковцями ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна) розроблено новий оригінальний лікарський засіб «Альцинара» зі вмістом екстракту артишоку (ЕА) та порошку часнику (таблетки, вкриті оболонкою для перорального застосування). Біологічно активні речовини екстракту артишоку чинять гепатопротекторну, жовчогінну, діуретичну дію, а порошок часнику - антимікробну, гіполіпідемічну, фібринолітичну та антиагрегантну дію.

Застосування лікарського засобу з подібним комплексом фармакологічних властивостей може бути перспективним у профілактиці та терапії цілого ряду захворювань серцево-судинної, гепато-біліарної та сечовидільної систем. У зв'язку з вищевикладеним, актуальним

представляється вивчення фармакологічних властивостей нового комбінованого препарату рослинного походження «Альцинара» та визначення перспективних напрямків його застосування в клінічній практиці.

**Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідних програм 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.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.**

*Обґрунтованість* наукових положень і висновків дисертації ґрунтується на достатньо великому обсязі експериментальних результатів, їх всебічному аналізі.

Фармакологічні дослідження виконані на 326 білих безпородних щурах обох статей масою 150-280 г та віком 3-6 місяців вирошених у віварію ЦНДЛ НФаУ.

В роботі застосовані адекватні методи дослідження, велика частина з яких рекомендується до використання при доклінічному вивченні гіполіпідемічних і гепатопротекторних засобів. Слід зазначити широкий набір експериментальних моделей патологічних станів: модель твінової гіперліпідемії, хронічної гіперліпідемії (вітамінна модель), гострого експериментального тетрахлорметанового гепатиту, хронічного гепатиту - комбінації тетрахлорметану з етанолом, дослідження жовчогінної активності, в яких задіяні патогенетичні механізми атерогенезу і гепатиту. При цьому, автор вивчав активність досліджуваних об'єктів порівняно з загальновизнаними референтними препаратами, що давало можливість об'єктивно оцінити вираженість ефектів. Це, у поєднанні з оцінкою раціонально підібраних і інформативних біохімічних і морфологічних показників дозволило авторові не лише виявити наявні ефекти у досліджуваних об'єктів, але і отримати дані, що характеризують найбільш вірогідні механізми гіполіпідемічної і гепатопротекторної дії.

Обґрунтованість наукових положень і висновків забезпечена логічно побудованим дизайном дослідження і набором показників, які використовувалися для формування доказової бази.

Фактичний матеріал достатньо повно ілюстрований таблицями та рисунками. Всі теоретичні узагальнення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень і повністю відображають закономірності, які були виявлені в ході проведених досліджень. На підставі цього вважаю, що

наукові положення та висновки даної дисертації є цілком обґрунтованими, узгодженими з метою та задачами дослідження.

Матеріал дисертаційної роботи викладений логічно та послідовно, характеризується внутрішньою узгодженістю викладених результатів.

*Достовірність* результатів роботи підтверджується коректним обробленням отриманих даних із залученням сучасного програмного забезпечення.

#### **Наукова новизна отриманих 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.

Встановлено, що препарат 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, гепатопротекторного та жовчогінного ефектів «Альцинара», які обумовлені фармакодинамічним синергізмом його компонентів. Показана гіполіпідемічна дія препарату на моделях гострої "твінової" і субхронічної "вітамінної" гіперліпідемії у щурів.

Доведено позитивний вплив фітопрепарату «Альцинара» на моделі субхронічної "вітамінної" гіперліпідемії у щурів, що характеризується не тільки гіполіпідемічною і антиатерогенною дією, але й антиоксидантними, ендотеліопротекторними та антиагрегантними властивостями.

Фітопрепарат «Альцинара» в ефективних дозах вірогідно знижував інтенсивність цитолітичних, вільнорадикальних та запально-деструктивних процесів у тканині печінки в умовах гострого експериментального тетрахлорметанового гепатиту, хронічного гепатиту, викликаного комбінацією тетрахлоретану з етанолом. «Альцинара» за більшістю показників вірогідно перевершувала референтний препарат «Хофітол» в умовах хронічного гепатиту, що підтверджено біохімічними і гістологічними дослідженнями.

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.

#### **Значущість праці для науки та практики.**

Результати дисертаційної роботи експериментально обґрунтовують доцільність розробки лікарського засобу на основі комбінації екстракту артишоку та порошку часнику. На сьогодні досліджувана комбінація зареєстрована в Україні як дієтична добавка під назвою «Альцинара» (висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи ДСЕС МОЗ України № 05.03.02-06/62248 від 12.07.2013р. 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, 2016р.).

Результати роботи впроваджені у навчальний 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.).

**Оцінка змісту дисертації та її оформлення.** Дисертаційна робота побудована за традиційною схемою, викладена на 210 сторінках машинописного тексту й складається зі вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали та методи дослідження", чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Фактичний матеріал ілюстрований 36 таблицями та 45 рисунками. Список використаних джерел містить 160 найменувань, з них 99 – кирилицею та 61 – латиницею.

#### **Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях**

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації викладені в опублікованих працях і виходять із результатів досліджень, викладених у розділах дисертації.

**У вступі** обґрунтована актуальність теми роботи, сформульовані мета та завдання дослідження, вказано наукову новизну, розкрито практичне значення отриманих результатів, та показаний особистий внесок здобувача, публікації та де здійснена апробація результатів дисертації.

**Огляд літератури** присвячений фармакологічній характеристиці екстракту артишоку та препаратів на його основі, які широко використовуються в клінічній практиці, в тому числі в Україні, особливостям фармакодинаміки препаратів часнику та перспективам застосування комбінованого препарату «Альцинара» на основі екстракту артишоку та порошку часнику в медицину. У цілому, огляд літератури написаний кваліфіковано.

**«Матеріали та методи»** охарактеризовані дуже детально. Для своїх досліджень автор залучав широкий арсенал фармакологічних, біохімічних, токсикологічних, імуноферментних, гематологічних, гістологічних і статистичних методів дослідження, що забезпечують комплексність оцінки гіполіпідемічної, гепатопротекторної дії та безпеки досліджуваного фітопрепарату «Альцинара».

Методологія і дизайн дослідження обґрунтовані, дуже раціональні, повністю адекватні поставленим завданням і наочно проілюстровані схемою, яка відбиває загальну структуру і послідовність досліджень дисертанта.

Широкий перелік сучасних методів дослідження, обґрунтована постановка експериментів дозволяє зробити висновок про цілеспрямований підхід дисертанта до вирішення поставлених у роботі завдань і дозволяє високо оцінити методичну частину дисертації.

**Третій розділ** присвячений дослідженню токсикологічних властивостей препарату «Альцинара».

У дослідженнях з гострої токсичності автором встановлено, що за умов одноразового в/ш застосування у щурів «Альцинара» у інтервалі доз 500-5000 мг/кг не чинить токсичного впливу на загальний стан та поведінку тварин, а також не викликає їх загибелі, що дозволяє віднести її за класифікацією К. К. Сидорова до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини (ЛД<sub>50</sub> перевищує 5000 мг/кг). При повторному застосуванні «Альцинара» у дозах 50, 100 та 500 мг/кг не викликає загибелі тварин та не чинить токсичного впливу на стан внутрішніх органів.

**У наступному четвертому розділі дисертації представлені** результати експериментів з дослідження гіполіпідемічних властивостей препарату «Альцинара».

Первинна оцінка гіполіпідемічної активності препарату «Альцинара», виконана на моделі твінової гіперліпідемії показала, що оптимальною терапевтичною дозою є доза 100 мг/кг.

Показано, що дослідний препарат проявляє статистично значиму гіполіпідемічну активність, знижуючи всі досліджені фракції ліпідів у крові щурів, переважно атерогенних фракцій ліпідів, серед яких слід виділити ЛПНЩ (на 19,6 %), тригліцериди (на 34,2 %) та β-ліпопротеїни (на 22,8 %), підвищення вмісту яких і пов'язано із розвитком атеросклерозу.

Вивчення ефективності «Альцинари» в дозі 100 мг/кг на тлі "вітамінної" гіперліпідемії у щурів показало не тільки гіполіпідемічну і антиатерогенну дію препарату (вміст холестерину ЛПНЩ у крові вірогідно 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 цьому «Альцинара» не поступалась за рядом показників препарату порівняння аторвастатину і за більшістю параметрів вірогідно перевершувала ефективність препарату «Гербіон Алліум».

Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що описані фармакологічні властивості «Альцинари» можуть пояснюватись синергічною взаємодією її компонентів – екстракту артишоку та порошку часнику. При цьому, «Альцинара» не чинила такого виду побічної дії, як ураження м'язової тканини, яке характерне для статинів, що в цілому свідчить про більшу безпеку її застосування і вказує на певні переваги у порівнянні з аторвастатином.

«Альцинара» проявила виразний нормалізуючий вплив на вільно-радикальне окиснення та стан АОС щурів з "вітамінною" гіперліпідемією.

Також показано нормалізуючий вплив на ендотеліальну дисфункцію, що є істотним елементом механізму антиатерогенної дії «Альцинари» за умов даного експерименту і вигідно її відрізняє від препаратів порівняння.

Результати досліджень показали, що у тварин з гіперліпідемією «Альцинара» достовірно знижує вміст у крові тварин активованих форм тромбоцитів, тобто чинить певну антиагрегантну дію. Також «Альцинара» знижує чутливість тромбоцитів до компонентів судинної стінки при її ушкодженні та розвитку ЕД, що з урахуванням результатів попередніх досліджень можна пояснити наявністю у її складі екстракту артишоку, для якого характерна ендотеліопротекторна дія. Отже компоненти «Альцинари» взаємно доповнюють фармакодинаміку один одного, що обумовлює позитивний підсумковий вплив препарату на гемодинаміку та реологічні властивості крові за умов розвитку експериментальної гіперліпідемії.

*У п'ятому розділі* представлені результати дослідження гепатопротекторних та жовчогінних властивостей препарату "Альцинара"

Згідно з отриманими результатами, виявлено виражену антицитолітичну та антиоксидантну дію ефективної дози препарату на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів, що мав яскравий дозозалежний характер.

«Альцинара» проявляє виражену жовчогінну дію у дозі 100 мг/кг (найбільшу), що вірогідно перевершує активність препарату у двох інших досліджуваних дозах (25 та 50 мг/кг) та не має відмінностей стосовно препарату порівняння «Алохол».

В умовах експериментального гострого токсичного гепатиту, викликаного тетрахлорметаном 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 печінці. За результатами досліджень жовчогінної дії «Альцинари» показник  $ED_{50}$  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, що є вагомою ланкою механізму його гіполіпідемічної й антиатерогенної дії.

Препарат «Альцинара» в ефективній дозі чинив комплексний позитивний вплив на перебіг тетрахлорметан-етанолового гепатиту у щурів, що проявлялось у вірогідному зниженні інтенсивності 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-реактивів 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” знижувалась у 1,7 разу) функцій печінки. За впливом на більшість показників «Альцинара» вірогідно перевершила активність референтного препарату «Хофітол».

Результати гістологічних досліджень впливу «Альцинари» на перебіг тетрахлорметан-етанолового гепатиту у щурів свідчать про розвиток адаптаційно-регенеративних процесів у печінкових структурах, що підтверджує наявність у даного засобу гепатопротекторних властивостей, за ступенем виразності яких він перевищував активність референтного препарату «Хофітолу».

У роботі застосовані сучасні статистичні методи аналізу з використанням ліцензійної програми, що дозволило правильно інтерпретувати експериментальні дані і зробити обґрунтовані висновки.

Таблиці та рисунки, які є в дисертації, логічно доповнюють її основний зміст. Достатня кількість використаних літературних джерел, глибина їх аналізу при написанні дисертації свідчать про гарну орієнтованість автора в проблемах, вирішенню яких присвячена робота. Висновки дисертації логічно випливають з результатів дослідження і повністю відповідають положенням, які були сформульовані в меті та задачах дослідження. Фактичний матеріал добре систематизований. Робота написана чіткою науково-літературною мовою, добре оформлена, список літератури складається головним чином з сучасних наукових джерел.

**Заключний сьомий розділ** дисертації присвячено аналізу та узагальненню результатів досліджень. Ознайомлення з наведеними у даному розділі відомостями, дозволяє скласти чітке уявлення про стратегію даного дослідження, а також науково-практичну сутність результатів дисертаційної роботи. Матеріали даного розділу представлені на професійному рівні, дисертант достатньо вміло узагальнює у компактному вигляді результати власних досліджень із залученням даних літератури. При цьому автор проводить аналіз отриманих даних з позиції порівняльної фармакології з референтними препаратами.

#### **Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації.**

Автореферат дисертації Таттіс Анастасії повністю відображає її зміст. Результати роботи опубліковані у 14 наукових працях, у тому числі 8 статтях (з них 1 стаття – у зарубіжному виданні, 5 у виданнях, рекомендованих МОН України), 5 тезах доповідей, 1 інформаційному листі.

Робота справляє дуже хороше враження, а її результати представляють безперечний науковий і практичний інтерес.

#### **Зауваження щодо змісту дисертації.**

Поряд з цим до роботи є деякі запитання та зауваження:

Із зауважень слід виділити наступні:

- На стор. 46 Тварини з груп інтактного контролю та контрольної патології отримували еквівалентну кількість фізіологічного розчину з емульгатором відповідним чином. (потрібно вказати, що є емульгатором)
- Стор. 98 1 абзац У зв'язку з цим доцільним стало вивчення його впливу у лікувально-профілактичному режимі на показники обміну ліпідів у тварин за умов гіперліпідемії (потрібно писати не на показники обміну ліпідів у тварин, а на обмін ліпідів у тварин).
- Стор.127, 2 абзац Суттєву увагу заслуговує вплив Альцинари на вміст у сироватці крові шурів з гострим гепатитом маркеру цитолізу гепатоцитів – АлАТ, що є найбільш чутливим і високо специфічним показником ураження печінки (потрібно вказати з гострим тетрахлорметановим гепатитом, а АлАТ, не є високо специфічним показником ураження печінки).
- Стор.182, 2,3,4 абзаци немає посилань на літературу.

Вказані зауваження не істотні, не знижують цінності і дуже високої загальної оцінки дисертаційної роботи Таттіс Анастасії.

Відмічаючи в цілому високий рівень виконаних досліджень, вважаю необхідним поставити наступні питання:

***Запитання, які виникли в процесі рецензування:***

- Назвіть відомі в науковій літературі механізми антигіперліпідемічної і антигіперхолестеринемічної дії компонентів чесноку і які найбільш значущі його активні компоненти приймають участь в цих механізмах?

- Які теоретичні передумови у виборі «твінової» та «вітамінної» моделей гіперліпідемій, та яка різниця в запропонованих моделях?

- Яке місце серед традиційних гіполіпідемічних препаратів може зайняти Альцинара при виведенні на фармацевтичний ринок?.

- Як ви оцінюєте можливість раціонального поєднання (схем призначення) Альцинари зі статинами, нікотиною кислотою, секвестрантами?

Зазначені зауваження не мають принципового характеру і суттєво не впливають на науково – практичну цінність дисертації, яка в цілому заслуговує високої оцінки.

***Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.***

Отже можна дійти висновку, що дисертаційна робота Таттіс Анастасії на тему «Експериментальне вивчення фармакологічних властивостей препарату Альцинара» є завершеною науково-дослідною працею, у якій наведене теоретичне та експериментальне вирішення наукової задачі фармакології, яка полягає у пошуку та вивченні нових рослинних лікарських засобів для профілактики та лікування дисліпідемічних станів.

За результатами фармакологічних досліджень, експериментально обґрунтовано доцільність комбінованого застосування екстракту артишоку та порошку часнику в клінічній практиці у якості гіполіпідемічного, антиатерогенного, гепатопротекторного та жовчогінного засобу, що дозволить розширити та наповнити відповідний сектор фармацевтичного ринку доступними, високоефективними й безпечними препаратами.

За актуальністю, новизною, практичним значенням, ступенем



опублікування та загальним науковим рівнем робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою КМУ від 24.07.2013 р. № 567 (із змінами), які ставляться до кандидатських дисертацій, а її автор, Татіс Анастасія, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

**Офіційний опонент**

Професор кафедри фармакології  
і токсикології Харківської державної  
зооветеринарної академії  
МОН України,  
доктор фармацевтичних наук,  
старший науковий співробітник

Підпис А.Д. Гордієнка засвідчую.  
Начальник відділу кадрів  
Харківської державної зооветеринарної академії



А.Д. Гордієнко

І.М. Москаленко