

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора,
завідувача кафедри медичної та біоорганічної хімії Харківського
національного медичного університету **Сирової Ганни Олегівни** на
дисертаційну роботу Анаса Фаттала «Експериментальне обґрунтування
використання таблеток екстракту кори осики при
виразкових захворюваннях кишечника», подану до
спеціалізованої Вченої ради Д 64.605.03 при Національному
фармацевтичному університеті МОЗ України, м. Харків
на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за
спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність обраної теми

Однією з невирішених проблем в гастроентерології були і залишаються запальні захворювання кишечника (ЗЗК), до яких відносяться виразковий коліт та хвороба Крона. За важкістю перебігу, частотою ускладнень та летальності вони займають одне з провідних місць у складі хвороб шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Відсутність однакового погляду на проблему ЗЗК серед клініцистів, пізня діагностика, неадекватне лікування призводить до розвитку ускладнень, інвалідності населення працездатного віку та загибелі. Тому ця проблема є актуальною.

ЗЗК є поліетіологічними захворюваннями і потребують здебільше медикаментозної терапії, яка повинна впливати на запальні, імунологічні, метаболічні процеси та відновлювати слизову оболонку кишечника (СОК).

Лікарські засоби, які використовуються для лікування колітів, включають різні групи препаратів, серед яких в'язучі та протизапальні, до яких відносяться віс-нол та кора осики, яка з даних літератури володіє протизапальними та антидіарейними властивостями. Це пояснює доцільність

створення комбінованих таблеток «Феносин», до складу яких входять ці компоненти.

Таким чином, враховуючи обмежений асортимент вітчизняних препаратів з гастропротекторною дією для лікування колітів різної етіології, пошук нових високоефективних, нетоксичних засобів є актуальною проблемою вітчизняної фармації і дисертаційну роботу Анаса Фаттала вважаю актуальною.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету, затвердженим МОЗ України за темами: «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (державна реєстрація №0103U00478) та «Фармакологічне вивчення біологічної активності речовин та лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0114U000956), в яких автор є співвиконавцем.

Оцінка змісту дисертації та її оформлення

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота має загальноприйнятну структуру і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків (їх вісім) та списку літератури, що включає 213 робіт (з них 78 латиницею, 125 кирилицею). Загалом роботу викладено на 165 сторінках комп'ютерного тексту, проілюстровано 28 таблицями та 12 рисунками.

Основний зміст дисертації і його оцінка

Вступ до роботи написано лаконічно із залученням основних посилань на літературні джерела. У вступі охарактеризовано актуальність обраної теми, сформульовані мета та задачі досліджень, наукова новизна та практична цінність роботи. Наведено дані щодо публікацій та апробації окремих результатів досліджень.

Перший розділ роботи (огляд літератури) вміщує сучасні уявлення про загальні захворювання ШКТ, етіологію та патогенез ЗЗК, терапевтичні підходи до цього складного з точки зору етіології захворювання, а також про роль фітопрепаратів у лікуванні та профілактиці виразкових колітів, в якому дається характеристика фармацевтичних досліджень кори осики та обґрунтування доцільності використання її в якості фітозасобу у складі комбінованих таблеток «Феносин». Ознайомлення з цим розділом роботи свідчить про актуальність питань, що стосуються терапії колітів та пошуку нових фітозасобів для корекції ЗЗК.

В другому розділі наведена характеристика методичних підходів, які були застосовані дисертантом для досягнення поставленої мети. Методики, які були використані, є сучасними і коректними в плані вирішення конкретних завдань дослідження з отриманням необхідної вірогідності результатів. Всі експериментальні дослідження були виконані згідно дотримання міжнародних принципів Європейської конвенції «Про захист тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» та норм біоетики відповідно Законам України з проведення медико-біологічних досліджень. Дотримання етичних норм підтверджено протоколом №4 від «16» квітня 2014 р. комісії з питань біоетики НФаУ.

Об'єктом фармакологічних досліджень були комбіновані таблетки на основі кори осики та вісмута субцитрата, розроблені у Тернопільському державному медичному університеті під керівництвом професора Грошового Т.А. Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу з використанням параметричних та непараметричних методів аналізу Statistica 6,0 і Stat Plus.

В третьому розділі автором наводяться результати фармакологічної активності таблеток «Феносин» з використання багатої кількості різних моделей. Ґрунтуючись на даних, отриманих автором, визначено, що таблетки «Феносин» виявляють виразні протизапальні, антиноцицептивні, жарознижувальні, антиоксидантні та репаративні властивості, та за деякими

показниками дорівнюють або перевищують препарати порівняння. Встановлена виражена протизапальна активність «Феносину» на моделях карагенінового і зимозанового набряків у щурів, що пояснюється тим, що до його складу входять флавоноїди, поліфенольні сполуки, оксикоричні кислоти. Встановлено, що за знеболювальною активністю «Феносин» (на моделі «оцтово-кислих корчів») перевищує рослинний препарат порівняння «Альтан» в 1,9 рази, а в тесті «гаряча пластина» – в 1,2 рази та не поступається метамізолу натрію. Репаративна активність «Феносину» становила 37 % та у 1,3 рази перевищувала препарат порівняння «Альтан» (30,3 %). Це обумовлено наявністю у складі екстракту кори осики поліфенолів і мікроелементів (цинку), зданих відновлювати репаративні процеси тканин і клітин. Встановлено мембраностабілізуючу дію «Феносину» та здатність зменшувати судинну проникність, що обумовлено наявністю в його складі флавоноїдів.

У четвертому розділі представлені поглиблені фармакологічні дослідження комбінованих таблеток «Феносин» (при лікувально-профілактичному введенні) на перебіг виразкового ураження шлунка та кишечника. Встановлено, що таблетки «Феносин» чинять виразну противиразкову дію (65,1%) на моделі «ацетилсаліцилової виразки шлунка» у мишей, зменшують кількість та площу виразок у 2,4 рази у порівнянні з контрольною патологією та перевищують активність «Альтану» (51,9%) та «Віс-нолу» (59,4%).

На моделі «виразкового коліту», індукованого оцтовою кислотою, «Феносин» відновлює морфологічний та функціональний стан слизової оболонки товстого кишечника, нормалізує показники периферичної крові, відновлює гемостаз феруму, антиоксидантну систему, чинить репаративну дію, що підтверджується гістоморфологічними дослідженнями. За даними показниками «Феносин» виявляє виразну противиразкову дію та перевищує референт-препарати «Віс-нол» та «Альтан». Встановлено цитопротекторні та

антиоксидантні властивості «Феносину» за рахунок вісмуту субцитрату та захисних властивостей флавоноїдів.

П'ятий розділ досліджень спрямован на вивчення токсикологічних досліджень таблеток «Феносин». За умов внутрішньошлункового введення на 2 видах тварин (миші, щури) доведено, що «Феносин» при одноразовому введенні відноситься до V класу токсичності та не чинить ульцерогенної дії на тлі виразки шлунку.

Узагальнення та аналіз отриманих автором результатів викладено відповідно до послідовності завдань роботи та окремих розділів власних досліджень. В даному розділі автор пояснює механізм противиразкової дії таблеток «Феносин», пов'язаний з їх складом, інтерпретує виявлені фармакологічні властивості, використовуючи при обговоренні сучасні літературні джерела.

Висновки, їх вісім, що узагальнюють результати досліджень, є обґрунтованими та відображають основні завдання та мету роботи, які викладені логічно та об'єктивно.

Список використаних джерел складено згідно існуючих вимог, із чітким дотриманням діючих правил щодо бібліографічних посилань.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

У роботі вперше отримані експериментальні дані щодо фармакологічної дії комбінованих таблеток на основі кори осики з умовною назвою «Феносин»: встановлена антиексудативна, анальгетична, жарознижувальна, репаративна та антиоксидантна активності.

На експериментальних моделях виразки шлунку та товстого кишечника показано, що таблетки «Феносин» за рахунок встановлених фармакодинамічних властивостей чинять виразну противиразкову дію.

Доведено, що «Феносин» у лікувально-профілактичному режимі введення в умовах виразкового коліту відновлює морфологічний та функціональний стан слизової оболонки, нормалізує показники

периферичної крові, відновлює гемостаз феруму, зменшує процеси цитолізу, що підтверджується гістоморфологічними дослідженнями.

Доведено, що за токсикологічними показниками «Феносин» відноситься до практично нетоксичних речовин – V клас токсичності за класифікацією Сидорова К.К., не чинить ульцерогенної дії.

Практичне значення результатів дослідження

Експериментально обґрунтовано склад препарату «Феносин» у формі таблеток, що містить екстракт кори осики і вісмуту субцитрат.

Результати дисертаційної роботи є фрагментом доклінічного вивчення таблеток «Феносин» як гастропротекторного засобу для подальшого впровадження в клінічну медицину для застосування в комплексній терапії хронічних колітів.

За матеріалами дисертації виданий інформаційний лист про нововведення у сфері МОЗ України.

Фрагменти дисертації впроваджено у науково-педагогічний процес кафедр фармакології Буковинського, Одеського, Вінницького та Національного ім. О.О. Богомольця медичних університетів та кафедри хімії і біології Харківської державної зооветеринарної академії.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертаційна робота Анаса Фаттала «Експериментальне обґрунтування використання таблеток екстракту кори осики при виразкових захворюваннях кишечника» базується на достатньому обсязі даних експериментальних досліджень. Використані в роботі методи є адекватними поставленим завданням. Кількість проведених досліджень є достатнім для достовірної аргументації основних положень і висновків дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Анаса Фаталла є завершеною науковою роботою, виконаною за актуальною темою, має наукову новизну і практичну значимість. Під час проведення досліджень використано достатню кількість лабораторних тварин (352 безпородних білих щурів та 170 білих мишей).

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи ґрунтуються на методичних засадах, що відповідають поставленим завданням, є експериментально обґрунтованими та логічно витікають з отриманих результатів. Фактичний матеріал достатньо повно ілюстрований таблицями та рисунками.

Зазначене дозволило обґрунтувати наукові положення, висновки, сформульовані в дисертації, і довести наукову новизну роботи. Результати дисертації цілком переконливі, їх достовірність не викликає сумнівів.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах і в авторефераті

Повнота викладення матеріалів дисертації представлена в опублікованих працях та в авторефераті. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 16 наукових працях, з них 5 статей, 4 з яких опубліковано у фахових вітчизняних виданнях і 1 – у зарубіжних виданнях, 10 тез доповідей, 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Зміст автореферату відображує зміст дисертації і повністю висвітлює усі її положення і висновки.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Текст дисертації написано російською мовою, а текст автореферату – українською мовою із дотриманням наукового стилю. Оформлення дисертації та автореферату відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, ілюстрації, посилань на джерела літератури. Автореферат відповідає дисертації за змістом і структурою.

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Дисертація та автореферат оформлені у відповідності до вимог МОН України. Однак, у результаті ознайомлення з дисертацією маю висловити наступні зауваження:

1. Дисертація написана російською мовою.
2. Зустрічаються невдалі вирази та орфографічні помилки.

2. Зауваження відносно оформлення скорочень та посилань на таблиці і рисунки: при оформленні скорочень перший раз пишеться слово повністю та у дужках його скорочення, а потім застосовується тільки скорочення; якщо посилання до таблиць та рисунків у тексті повторюється, то треба писати див. табл., або див. рис.

Суттєві недоліки в дисертації та авторефераті відсутні. Наведені зауваження принципово не змінюють оцінку дисертаційної роботи.

Крім того, хотілося б почути точку зору дисертанта на питання, що виникли в процесі рецензування:

1. Обґрунтуйте дози обраних Вами препаратів порівняння. Наскільки вони коректні відносно дослідної дози «Феносина»?

2. Як була встановлена дослідна доза «Феносина» 50 мг/кг?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Анаса Фаттала «Експериментальне обґрунтування використання таблеток екстракту кори осики при виразкових захворюваннях кишечника» 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 пошуком та створенням нових комбінованих препаратів для лікування колітів різної етіології.

Висновок. За актуальністю теми, об'ємом проведених досліджень, новизною отриманих результатів, практичним значенням дисертація Анаса Фаттала «Експериментальне обґрунтування використання таблеток екстракту кори осики при виразкових захворюваннях кишечника» відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (із змінами).

Рекомендація. Анас Фаттал заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 14.03.05 – «Фармакологія».

Офіційний опонент

Завідувач кафедри медичної та біоорганічної хімії
Харківського національного медичного університету, МОЗ України
доктор фармацевтичних наук, професор



Сирова Г.О.

Г.О. Сирова