

В І Д Г У К

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук,
старшого наукового співробітника В.О. Тулякова на дисертаційну роботу
Зіміна Станіслава Михайловича «Експериментальне обґрунтування
застосування нового комбінованого топічного крем-гелю при захворюваннях
суглобів», представлену в спеціалізовану вчену раду Д 64.605.03 при
Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового
ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми.

Остеоартроз (ОА) є одним з найпоширеніших захворювань у структурі патології опорно-рухової системи і частою причиною інвалідизації пацієнтів, що становить собою важливу медико-соціальну проблему сучасного суспільства. Прямі і непрямі витрати суспільства на боротьбу із ОА сягають мільярдів доларів. При цьому не можна не зазначити обмеженість успіхів у даному напрямку розвитку медицини.

Розробка нових високоефективних методів лікування ОА є актуальною задачею сучасної експериментальної та клінічної фармакології, оскільки відкриває шлях до підвищення рівня якості життя за рахунок уповільнення темпів прогресування патології та зменшення виразності симптоматичних проявів.

Найбільшим руйнуванням при остеоартрозі піддається суглобовий хрящ, який стоншується і може повністю зникати в навантажених місцях суглобів, що викликає порушення біомеханічної функції, що веде до інвалідизації хворих. Медикаментозна корекція не здатна повністю вилікувати пацієнтів із ОА, але при адекватному тривалому і упорному застосуванні лікарських засобів здатна поліпшувати основні функції суглобових тканин. При цьому досягається стійкий знеболюючий ефект і поліпшення морфологічної структури хрящової тканини. Оскільки причини виникнення ОА до кінця є

невідомими, етіологічна терапія досі є неможливою і максимальний ефект при лікуванні ОА може бути досягнутий шляхом використання патогенетичних препаратів, які, окрім симптом-модифікуючої дії, мають і хворобомодифікуючі властивості, за рахунок чого покращують метаболічні процеси в хондроцитах і знижують потребу в прийомі нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Значна частина хондропротекторних препаратів базується на глюкозаміну гідрохлориді, який має унікальне поєднання фармакологічних ефектів – стимулювання біосинтезу макромолекул сполучної тканини, пригнічення активності металопротеїнази, що руйнує матрикс, потенціювання активності НПЗП, проявляє помірних протизапальних властивостей.

Іншим активним компонентом протиартрозних препаратів є хондроїтинсульфат (ХС), ефективність якого також доведена у багатьох клінічних дослідженнях.

У зв'язку з вказаним, тема дисертаційної роботи С.М. Зіміна, присвячена обґрунтуванню застосування нового комбінованого препарату для місцевого використання при ОА є актуальною і сучасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертацію виконана у рамках науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету: «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці», державний реєстраційний № 0103U000478 (2003-2013 рр.) та «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів», державний реєстраційний № 0114U000956 (2014-2018 рр.).

Структура і обсяг дисертації.

Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи досліджень», трьох глав власних експериментальних

досліджень, розділу «Аналіз і узагальнення результатів», висновків, списку використаних літературних джерел.

Загальний обсяг дисертації включає 172 сторінки друкованого тексту, 24 таблиці, 35 рисунків. Список використаних джерел літератури містить 253 найменування, з них 139 іноземних.

Оцінка змісту дисертаційної роботи.

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 дисертаційної 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 патогенез ОА, показані сучасний стан питання і перспективи розвитку використання структурно-модифікуючих препаратів для профілактики і лікування ОА. Проаналізовано купіювання больового синдрому при ОА за допомогою препаратів системної та локальної дії. Наведено клініко-фармацевтичний аналіз ринку сучасних комбінованих лікарських препаратів для лікування ОА.

На основі критичного аналізу по застосуванню препаратів глюкозаміну гідрохлориду та хондроїтинсульфату обґрунтована доцільність створення на їх основі комбінованих протиартрозних препаратів в оптимальних співвідношеннях, що забезпечують достатню ефективність при локальному застосуванні.

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 модель стероїдного ОА. Біохімічні показники сироватки крові і суглобового випоту вибрані професійно грамотно і дозволяють оцінити як метаболічні процеси в хрящовій тканині, так і перебіг запального процесу. У роботі також використаний широкий спектр класичних фармакологічних методів, (термічного запалення, місцевоподразнюючої активності, карагеніновий, зімозановий, гистаміновий та серотоніновий види набряку (антиексудативна активність), стандартних скарифікованих ран (антиальтеративна активність), «гарячої пластинки», індукованої больової чутливості за Randell-Sellito, гострого гонартриту в «тесті інвалідності» (аналгетична активність). Також на заключному етапі роботи для верифікації даних та поглибленого дослідження дисертантом використані дослідження морфоструктури та ультраструктури за класичними методами.

Особливістю даної роботи, її родзинкою, що виділяє її з ряду інших, є використання кореляційного аналізу для верифікації таргетного характеру досліджуваного лікарського складу.

У розділі 3 дисертантом представлені результати скринінгових досліджень варіантів композиції глюкозаміну гідрохлориду та хондроїтинсульфату на моделі термічного запалення стопи у мишей з метою визначення оптимального кількісного вмісту діючих речовин. Визначено, що 3 з 5 досліджених складів продемонстрували більш виразний ефект, ніж препарат порівнянні – «Хондроксид» гель (Нижфарм, Росія), причому найбільш ефективним визнано комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з хондроїтинсульфатом у співвідношенні 1:2.

Також актором проведено токсикологічний аналіз комбінованого крем-гелю під умовною назвою «Хондролайф», який показав практичну нетоксичність даного складу при нашкірному та внутрішньо шлунковому введенні.

Також було зафіксовано відсутність у досліджуваного складу алергізуючої дії. Встановлено наявність у нього достовірної антиексудативної, антиальтеративної та антипроліферативної активності.

У розділі 4 дисертант при вивченні аналгетичної активності відібраної композиції, проведеному на моделі «гарячої пластини», із карагенін-індукованим запаленням за допомогою «тестера інвалідності» та на моделі Randall-Selitto довів наявність у композиції периферичної аналгетичної дії.

У розділі 5 в рамках поглибленого дослідження дисертант показує, що вивчений склад за впливом на біохімічні маркери, зокрема, вміст N-ацетилглюкозаміну та хондроїтинсульфату та сироватці крові) значно перевищив препарат порівняння «Хондроксид» гель. Також досліджуваний склад викликав комплексні зміни інших оцінених біохімічних показників (зниження вмісту силових кислот та глікопротеїнів у сироватці крові), характерні для протизапальної дії.

Результати морфологічного та ультраструктурного порівнювального дослідження лікувальної ефективності крем-гелю «Хондролайф» та «Хондроксид» гелю на моделі системного стероїдного артрозу показали, що досліджуваний препарат посилює біосинтетичні процеси у хондроцитах та призводить до нормалізації структури хрящового матриксу. При цьому досліджуваний препарат крем-гель «Хондролайф» за ступенем позитивного впливу на ультраструктуру хрящової тканини перевершував рівень активності препарату порівняння «Хондроксид» гель.

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.

Розділ вміщує в собі важливий підрозділ – результати системного кореляційного аналізу зв'язків. При цьому автором було оцінено внутрисистемні (за біохімічними показниками) та внесистемні зв'язки змін компонентів під впливом лікування досліджуваним препаратом. Зазначено, що під впливом досліджуваного препарату спостерігається більш цілісна реакція органі-

зму на стресовий фактор у вигляді моделювання патологічного процесу, яка характеризується зростанням кількості загальних зв'язків, в тому складі як внутрисистемних, так і міжсистемних. Автором зроблено закономірний висновок про те, що досліджуваному препарату крем-гель «Хондролайф» притаманний таргетний вплив на системо утворюючі механізми патогенезу ОА.

Наукова новизна отриманих результатів.

Автором вперше проведено повний комплекс фармакологічних досліджень нового комбінованого крем-гелю на основі хондропротекторних субстанцій глюкозаміну гідрохлориду і хондроїтинсульфату, а також камфори і ментолу як знеболюючих речовин. Доведено, що новий комбінований крем-гель є відносно нешкідливим лікарським засобом, не виявляє алергізуючої та місцевопоздражуючої дії.

На основі теоретичних і експериментальних досліджень розроблено нову композицію для локального лікування пацієнтів із ОА, який супроводжується запаленням та больовим синдромом.

Вперше автором проведено фармакологічне вивчення хондропротекторної, антиексудативної, анальгетичної активності і гострої токсичності композицій глюкозаміну гідрохлориду (2,5/5,0 г) і хондроїтинсульфату у співвідношеннях 2:1, 1:1 та 1:2.

На підставі результатів біохімічного вивчення показників метаболізму сполучної тканини, а також морфологічних досліджень на моделі системного стероїдного ОА автором доведено високу хондропротекторну і протизапальну активність комбінованого крем-гелю при нашкірному нанесенні у білих щурів.

Доведено, що композицію глюкозаміну гідрохлориду з хондроїтинсульфатом з підсумками проведених досліджень можна класифікувати як лікарський засіб з хондропротекторними, протизапальними і анальгетичними властивостями.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати дисертаційної роботи С.М. Зіміна є фрагментом доклінічного вивчення комбінованого крем-гелю глюкозаміну гідрохлориду і хондроїтинсульфату з камфорою та ментолом, що підтверджено звітом про НДР «Доклінічне вивчення хондропротекторних властивостей препарату Хондроліф крем-гель на моделі системного стероїдного артрозу у щурів».

Основні результати дисертаційного дослідження С.М. Зіміна впроваджені в науково-педагогічний процес кафедр фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету, у виробничий процес ПАТ «НВЦ Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Ступінь обґрунтованості і достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Дисертаційна робота Зіміна С.М., «Експериментальне обґрунтування застосування нового комбінованого топічного крем-гелю при захворюваннях суглобів», 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 виведень дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Зіміна С.М. є завершеною науковою роботою, виконаною на актуальну тему, має наукову новизну і практичну значущість.

На підставі отриманих результатів експериментально обґрунтована доцільність створення на основі аміноцукру глюкозаміну гідрохлориду та хондроїтинсульфату в оптимальних співвідношеннях, камфори та ментолу крем-гелю з умовною назвою «Хондроліф» для місцевого використання при ОА.

Вказане дозволило обґрунтувати наукові положення, висновки, сформульовані в дисертації, і довести наукову новизну роботи.

Результати дисертації цілком переконливі, їх достовірність не викликає сумнівів.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах і в авторефераті.

Основні положення дисертаційної роботи викладені в 16 роботах, з них 4 статті за результатами власних експериментальних досліджень в рекомендованих наукових фахових журналах, 2 статті у закордонних журналах, 9 тезах у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 інформаційний лист.

Зауваження, що стосуються оформлення і змісту дисертації і автореферату.

Доцільно привести до однорідності терміни на всьому протязі дисертаційної роботи, наприклад, комбінований крем-гель «Хондролайф».

В розділі «Наукова новизна» термін «комбінована композиція» має відтінок тавтології.

У цифровому матеріалі порівнюваних груп слід наводити однакову кількість значущих цифр, також це треба робити при наведенні середньої арифметичної M та її похибки m .

В розділі 5 описано зміни досліджених показників як хондропротекторний ефект, в той час, як зниження вмісту глікопротеїнів і силових кислот є скоріше ознакою протизапального ефекту.

Достатньо спірним виглядає трактовка змін фракційного аналізу глікозаміноглікансульфатів у сироватці крові, оскільки в умовах дистрофії звичайно збільшується вміст фракцій хондроїтин-6-сульфату, а також кератансульфатів. Більшість авторів вважають, що хондроїтин-4-сульфат, головним чином, є відповідальним за зв'язування іонів кальцію та кальцифікацію хрящової тканини, зокрема, у глибокій зоні суглобового хрящу.

В розділі 5.3.2. розлогий опис варіантів апоптозу, які можуть мати місце у хондроцитах, був б доцільно перенести до огляду літератури.

В розділі 5.3.2 при описі ультраструктурних змін суглобового хрящу після використання досліджуваного препарату крем-гель «Хондроліф» не вказано частоту знаходження клітин, що знаходилися у стані апоптозу чи «темної загибелі», в той час як у групах контрольній та після використання препарату порівняння «Хондроксид» гель це детально описано. Чи були знайдені такі клітини і у якій кількості у порівнянні із тваринами з інших досліджуваних груп.

При аналізі дисертаційної роботи С.М. Зіміна виникли наступні питання:

Якщо вважати, що рівень вільного N-ацетилглюкозаміну відображає інтенсивність процесів регенерації, як зазначає автор на стор. 87, чому у групі експериментальних тварин із контрольною патологією (системний стероїдний артроз, пригнічення процесів регенерації) він є нижчим за такий у групі інтактних тварин (активна регенерація)?

Чим можна пояснити відсутність хондропротекторного ефекту (за впливом на фракційний склад N-ацетилглюкозаміну) в даних умовах у препараті порівняння «Хондроксид» гель, який має в своєму складі хондроїтинсульфат та диметилсульфоксид як провідник діючої речовини до клітин через шкіру, в той час, як досліджуваний склад останнього не має?

При системному аналізі зв'язків змін показників під впливом досліджуваного препарату, внутрісистемними вважали зв'язки між змінами біохімічних показників – маркерів хондропротекторної дії. З якими змінами проводили порівняння при визначенні міжсистемних зв'язків? (аналгетична активність, відновлення товщини хрящу).

Чим характеризуються рівні показників системоутворення – перший, другий та третій?

Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи.

Вважаю, що дисертаційна робота Зіміна С.М. «Експериментальне обґрунтування застосування нового комбінованого топічного крем-гелю при захворюваннях суглобів» 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 медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, а дисертант заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,
 провідний науковий співробітник
 відділу лабораторної діагностики та імунології
 Державної установи «Інститут патології хребта
 та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України»
 доктор фармацевтичних наук,
 старший науковий співробітник



В.О. Туляков

Підпис доктора фармацевтичних наук,
 старшого наукового співробітника В.О. Тулякова засвідчую
 Начальник відділу кадрів Державної установи «Інститут патології
 хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України»



ВІРНО!
 Нач. відділу кадрів ДУ "ІІЛС
 ім. М.І. Ситенка НАМН України"
О.І. Мамонківа