

ВІДГУК

*офіційного опонента на дисертаційну роботу Анаса Фаттала
«Еспериментальне обґрунтування використання таблеток екстракту кори
осики при виразкових захворюваннях кишечника», представлену до спецради
Д.64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті
МОЗ України, на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук
за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія*

Зростання частоти, розповсюдженість і значна небезпека наслідків запальних захворювань кишечника робить проблему їх лікування досить актуальною. Не дивлячись на те, що по рівню захворюваності виразковий коліт і хвороба Крону поступаються іншим захворюванням ШКТ, тяжкість перебігу, частота ускладнень і летальність виводять їх на перше місце в структурі хвороб ШКТ. Серед ускладнень необхідно вказати кишкові (зокрема, зростає ризик розвитку раку кишечника, смертність від якого займає друге місце серед «ракових смертей» та системні (артрит, остеопороз, захворювання очей, шкіри).

Інтерес дослідників до питань терапії запальних захворювань кишечника існує постійно, що пов'язано з відсутністю чітких уявлень про етіологію і патогенетичні механізми захворювань. В той же час захворюваність виразковим колітом і хворобою Крону росте у всьому світі з кожним роком, охоплюючи усі вікові групи населення (особливо хворі старше 60 років і дітей).

Незважаючи на широкий спектр лікарських засобів і значний прогрес у вивченні патогенетичних основ запальних захворювань кишечника, ефективність лікування залишається досить низькою. Так, серед пацієнтів з хворобою Крону, що лікувалися глюкокортикостероїдами, лише у 40-50 % спостерігається стійка ремісія впродовж першого року, тоді як у третини хворих формується стероїдозависимість і у однієї п'ятої - стероїдорезистентність. Резистентність формується і до імуносупресивних препаратів.

Останніми роками з'явилися дані про ефективність препаратів вісмуту при лікуванні коліту, що пояснюється наявністю антибактеріального, протизапального, цитопротекторного властивостей. Увага Фаттал А. звернена на вивчення фармакологічних властивостей комбінованого засобу "Феносин", що містить одночасно вісмуту субцитрат і екстракт кори осики. Відомо, що фітотерапія використовується на різних стадіях хронічного коліту, будучи додатковою до основного лікування і сприяючи полегшенню стану хворого, прискорюючи загоєння ерозій, зменшуючи крововтрати. Комплекс біологічно активних речовин кори осики визначає широкий спектр фармакологічних властивостей - протизапальне, анальгетичне, жарознижуюче, ранозагоювальне, протимікробне, діуретичне, жовчогінне, антигельмінтне, антиоксидантне.

Вважаю, що обране направлення дослідження та тема дисертації Фаттал Анаса є важливими й актуальними, обумовлюють створення перспективного засобу для лікування запальних захворювань кишечника.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертація виконана згідно з планами науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету, затвердженого 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.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше отримані експериментальні дані щодо фармакологічної дії комбінованих таблеток на основі кори осики та висмута субцитрата під умовною назвою «Феносин». Встановлена антиексудативна, анальгетична, жарознижувальна, репаративна та антиоксидантна активність.

Продемонстровано, що таблетки феносин за рахунок встановлених фармакодинамічних властивостей чинять значну противиразкову дію на експериментальних моделях виразки шлунку та товстого кишечника. Показано, 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 токсикологічними показниками феносин відноситься до V класу - практично нетоксичні речовини, не чинить ульцерогенної дії.

Практичне значення результатів дослідження.

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

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 результатами дисертації рекомендований новітній підхід до використання рослинного екстракту з кори осики у якості протизапального та противиразкового засобу при лікуванні колітів (виданий інформаційний лист про нововведення у сфері МОЗ України).

Фрагменти дисертації впровадженні у науково-педагогічний процес кафедр фармакогнозії та фармакології Буковинського, Одеського, Вінницького та Київського медичних університетів.

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

Дисертант у своїй роботі спирається на чіткі критерії щодо відтворення окремих патологічних моделей та використання надійних методичних підходів визначення відповідних механізмів патогенезу з одного боку, а з іншого –

встановлення різних аспектів фармакодинаміки комбінованого препарату «Феносин». Наукові положення та висновки дисертаційної роботи наводяться на підставі вичерпного аналізу результатів токсикологічних, фармакологічних, гематологічних, біохімічних, гістологічних досліджень, що базуються на достатній кількості спостережень і виконані за допомогою статистичних і математичних методів обробки отриманого цифрового матеріалу.

Загальні відомості про роботу.

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 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.

Вступ написаний лаконічно із включенням посилань на дослідження вітчизняних та іноземних авторів, що займаються близькою тематикою. Він є достатнім як з позиції актуальності обраної теми, так і сформульованої мети та задач досліджень. Охарактеризовано наукову новизну дослідження та її практичне значення. Наведено дані щодо публікацій та апробації основних, базових результатів досліджень.

Перший розділ (огляд літератури) обґрунтовує доцільність використання препаратів вісмута та екстракта кори осики в терапії запальних захворювань кишечника. В першому підрозділі автор систематизує типи колітів за клінічними ознаками, етіологічному фактору, важкості захворювання, ускладненням. Враховуючи поліетіологічність хронічного захворювання і недостатність знань складного патогенезу, автор зупиняється на відомих патогенетичних аспектах: обговорюється роль оксиду азоту, імунної системи, порушення біоценозу, дисбалансу у функціонуванні периферичної нервової системи. У другому підрозділі представлені переваги й недоліки основних напрямів медикаментозного лікування запальних захворювань кишечника - препаратів 5-аміносаліцилової кислоти, глюкокортикостероїдів, імуномодуляторів, антицитокінових препаратів. Особлива увага приділена

препаратам вісмуту субцитрату - Де-нол і Вис-нол, основними властивостями яких є антибактеріальний і протизапальний ефекти, плівкоутворення на ураженій слизовій оболонці травного тракту, стимуляція природних захисних функцій слизовою оболонкою, нормалізація мікрофлори кишечника, що є передумовою для застосування при лікуванні коліту. Фітотерапія займає важливу роль в терапії хронічного коліту, дозволяючи швидше досягти ремісії. Рослинні препарати мають антимікробну, антитоксичну, протиалергічну, регенеруючу, протизапальну активність, про що повідомляє автор в третьому підрозділі. Однією з рослин, що широко застосовується у фітотерапії запальних захворювань кишечника, є кора осики. Дисертант навів приклади використання препаратів на основі цієї лікарської рослинної сировини.

У другому розділі роботи представлені токсикологічні, фармакологічні, біохімічні, фізико-хімічні, гистоморфологіческие і статистичні методи дослідження. Препаратами порівняння у відповідності мети експерименту, були обрані диклофенк натрій, альтан, сілімарин, кверцетин, метамізол, ацетилсаліцилова кислота, вісмута субцитрат коллоїдний (препарат «Віс-нол»). 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.

Третій розділ присвячений дослідженню фармакодинамічних властивостей таблеток "Феносин". Тут представлені докази наявності у препарату протизапальної, анальгетичної, регенеруючої активності. Вибір спектру передбачуваної активності пов'язаний з особливостями хімічного складу. Так, в екстракті кори осики визначені бензойна, саліцилова кислоти, похідні гідроксикоричних кислот і саліцилової кислоти, похідні саліцину,

фенолокислоти, флавоноли, дубильні речовини. Також препарат містить вісмуту субцитрат, що має властивості протизапального, в'язучого засобу.

Використано багата кількість різних моделей. За умов активації ЦОГ – опосередкованої ланки запалення на моделі карагенінового набряку стопи у щурів було доведено, що феносин проявив виразну антиексудативну активність, та не поступався диклофенаку натрію. На моделі зимозанового набряку феносин чинив помірний інгібувальний вплив на перебіг лейкотрієнового запалення, та поступався кверцетину. Встановлено, що за знеболювальною активністю феносин на моделі «оцтово-кислих» корчів перевищував рослинний препарат порівняння альтан в 1,9 рази, в тесті «гаряча пластина» в 1,2 рази та не поступався метамізолу натрію. Доведено, що жарознижувальна дія таблеток «Феносин» на моделі молочної лихоманки перевищувала дію препаратів порівняння ацетилсаліцилової кислоти та альтану – 73,6 % проти 67,0 % і 20,0 %, відповідно.

Виразну репаративну активність таблетки «Феносин» виявили на моделі лінійних різаних ран на 6 добу експерименту. Це підтвердилось достовірним зростанням рівня загального білка у сироватці крові, збільшенням рівня ДНК та РНК у гомогенаті шкірного рубця у порівнянні з тваринами групи контрольної патології. Також дисертантом виявлена виражена капіляророзміцнююча, антиоксидантна, антицитолітична активність препарату, що досліджувався. Грунтуючись на отриманих даних автором визначено, що таблетки «Феносин» виявляють виразні протизапальні, антиноцицептивні, жарознижуючі, антиоксидантні та репаративні властивості, та за деякими показниками дорівнюють або перевищують препарати порівняння.

Четвертий розділ роботи містить результати дослідження ефективності препарату "Феносин" в умовах модельованих патологій ШКТ - ацетилсаліцилова язва шлунку у мишей і експериментальний виразковий коліт.

Встановлено, що таблетки «Феносин» чинять чітку противиразкову дію на моделі ацетилсаліцилової виразки шлунку у мишей, зменшують кількість та площу виразок у 2,4 рази у порівнянні з КП та перевищують у 1,3 рази активність альтану та в 1,1 рази активність віс-нолу. Ефективність

підтверджена достовірним збільшенням рівня білку (у 1,2 разу), зниженням активності АлАТ і АсАТ (у 1,2 і 1,3 рази відповідно), відновленням балансу оксидантно-прооксидантної системи. Ймовірно, противиразкова активність пояснюється кислотно-пептичною агресією і відновленням захисних функцій слизової оболонки шлунку. Виражена лікувально-профілактична дія препарату "Феносин" підтверджена також в умовах оцтовокислого виразкового коліту: зменшується площа виразок і міра ушкодження слизової оболонки товстого кишечника (за результатами макро- і мікроскопічного аналізу), покращуються гематологічні показники, гальмуються процеси ПОЛ, проявляється антицитолітична дія. По вираженості протекторних властивостей препарат не поступається препаратам порівняння альтан і віс-нол.

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 - практично нетоксичні сполуки та не чинить ульцерогеної дії на тлі виразки шлунку.

В цілому матеріали експериментальної частини роботи подані логічно, грамотно, є досить переконливими і дуже добре сприймаються. В кінці розділів – висновки та перелік публікацій за результатами досліджень.

Аналіз та узагальнення результатів (розділ 6) представлені дисертантом у відповідності з послідовністю задач та окремих розділів роботи.

Висновки дисертації, кількість яких становить 8, узагальнюють результати досліджень. Вони викладені лаконічно, повністю відповідають фактичним даним, меті та завданням роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 5 статей, 4 з яких опубліковано у фахових вітчизняних виданнях і 1 у зарубіжному виданні, 10 тез доповідей, 1 інформаційний лист про нововведення

в системі охорони здоров'я. Публікації віддзеркалюють основні положення роботи.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Оформлення дисертації та автореферату відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, ілюстрації, посилань на джерела літератури. Зміст автореферату відображає зміст дисертації і повністю висвітлює усі її положення та висновки.

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту і оформлення.

У результаті ознайомлення з дисертацією маю висловити наступні зауваження:

1. Зустрічаються технічні та граматичні помилки на сторінках 16, 21, 24, 28, 36, 54, 59, 60, 63. Некоректне застосування автором назви препарату (наявність та відсутність лапок).
2. Вважаю, що в назві дисертаційної роботи мають бути вказані обидві діючі речовини (не тільки екстракт кори осики, але й вісмута субцитрат), оскільки вони обидва визначають фармакологічну активність препарату «Феносин».
3. Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» містить небагато пояснень механізму дії препарату «Феносин», неясна думка автора відносно ролі кожного компоненту в реалізації фармакологічних ефектів препарату, що досліджувався.
4. 52% джерел літератури мають вік старше за 10 років.

Наведені зауваження принципово не змінюють оцінку дисертаційної роботи. У порядку наукової дискусії хотілося б вислухати судження дисертанта з таких питань:

1. Які недоліки є у існуючих сучасних методів терапії запальних захворювань кишечника?
2. Поясніть центральні механізми анальгетичної дії препарату «Феносин», яке по силі порівнянно з метамізолом натрію?
3. Яка, на Ваш погляд, доля участі в реалізації протизапальної активності обох компонентів препарату «Феносин»?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Експериментальні результати досліджень, наведених в дисертаційній роботі Анаса Фаттала, є фрагментом доклінічних досліджень комбінованих таблеток «Феносин» в якості противиразкового засобу для впровадження в клінічну медичну практику.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедр фармакології вищих навчальних закладів III –IV рівнів акредитації.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Анаса Фаттала є самостійною, завершеною роботою, в якій отримано нові науково-обґрунтовані результати, які у сукупності є суттєвими для медичної науки і практики. Вона відповідає вимогам МОН України за новизною отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, а також технічним оформленням роботи.

Висновок:

Дисертаційна робота Анаса Фаттала на тему «Еспериментальне обґрунтування використання таблеток екстракту кори осики при виразкових захворюваннях кишечника» відповідає чинним вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (із змінами), а дисертант заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Завідувач кафедри загальної та клінічної фармації
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
доктор фармацевтичних наук, професор

