

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора, завідувачка кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України Марчишин Світлани Михайлівни на дисертаційну роботу Башар Джабар Алі Аль-Сахлані «Фармакологічна активність екстрактів, отриманих з Сливи домашньої», 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 теми дисертації. Синдром подразнення кишечника (СПК) – хронічний стан, що характеризується болем у животі, пов'язаний з дисфункцією кишечника. Ця етіологія є багатофакторною і охоплює моторику, запальні, генетичні, імунні, психологічні та харчові компоненти. СПК є актуальною проблемою, що зумовлено значним поширенням захворювання, різким зниженням якості життя пацієнтів, великими економічними витратами на лікування. СПК відзначають як у чоловіків (10–20 % випадків), так і в жінок (70–80 % випадків). У розвинених країнах СПК реєструється у 5–10 % дорослого населення.

СПК, який може виявлятися у формі функціональних закрепів, залишається актуальною проблемою сучасної медицини. СПК чинить відчутний негативний вплив на якість життя та соціальну функцію багатьох людей. Закреп не є нозологічною формою захворювання або окремим симптомом. Це поліетіологічний, мультифакторіальний симптомокомплекс загальних та шлунково-кишкових розладів. Саме закрепи призводять до порушень ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот, що супроводжується патологічними змінами ліпідного обміну та створенням передумов для морфофункціональних змін гепатоцитів. Впродовж останніх років у світі відбувається невпинне зростання частоти виявлення закрепів у пацієнтів усіх вікових груп. Вони діагностуються у 35 % дорослого населення та у 3 % дітей, які звертаються до лікаря; а при наявності хронічних захворювань органів

травлення – у 10-25 % хворих. За офіційними даними у наш час закреп являє собою досить поширений розлад: за даними окремих досліджень на нього страждає від 10 % до 50 % населення розвинених країн, причому жінки хворіють в 3 рази частіше, ніж чоловіки.

Сьогодні у клінічній практиці використовують широкий спектр послаблювальних засобів. На фармацевтичного ринку України понад 50 найменувань послаблювальних лікарських засобів, які користуються попитом, 44 % з них вітчизняного і 56 % закордонного виробництва. Рослинних проносних лікарських засобів представлено лише 6. До того ж, більшість представлених препаратів має побічні дії, а до деяких розвивається звикання. Тому пошук нових послаблювальних засобів рослинного походження з тривалим і безпечним терміном застосування є актуальним питанням сучасної фармації і медицини.

Метою поданої на захист дисертаційної роботи стало експериментальне обґрунтування доцільноті застосування екстрактів із плодів сливи домашньої (*Prunus domestica L.*) як послаблювального засобу для лікування захворювань ШКТ із порушеннями функціонального стану печінки.

Вибір об'єкта дослідження обґрунтовано застосуванням плодів сливи домашньої у народній медицині як послаблювального засобу при закрепах і атонії кишечника, особливо у дітей і в людей похилого віку, а також для очищення кишечника при його запальних станах та відсутністю на фармацевтичному ринку вітчизняних лікарських засобів, що містять дану сировину. За даними наукової літератури, слива домашня містить фенольні сполуки (флавоноїди, гідроксикоричні кислоти), органічні кислоти (яблучну, лимонну, щавлеву, бурштинову), пектинові речовини, антоціани й лейкоантоціани, аскорбінову кислоту, макро- і мікроелементи, що робить її перспективною сировиною для досліджень потенційних послаблювальних і гепатопротекторних властивостей.

Таким чином, вищепередане свідчить про важливe значення, актуальність та доцільність дисертаційної роботи Башар Джабар Алі Аль-Сахлані, а

представлені у дисертації дослідження фармакологічного вивчення екстрактів із плодів сливи домашньої є перспективними для створення на їх основі нового вітчизняного препарату для лікування захворювань ШКТ із порушеннями функціонального стану печінки.

Отже, мета поставлена автором – експериментально обґрунтувати доцільноті створення лікарського засобу на основі екстрактів з плодів сливи домашньої для комплексного лікування закрепів із порушеннями функціонального стану печінки – цілком обґрунтована.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково–дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956; 2014-2018 рр.), в якій дисертант є співвиконавцем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Наукові положення дисертаційної роботи Башар Джабар Алі Аль-Сахлані мають достатній рівень обґрунтованості й достовірності, оскільки у ході досліджень використано відповідні методичні прийоми, достатня кількість лабораторних тварин на достатній кількості експериментів, що відповідають сучасним уявленням про патогенез болювого синдрому. Коректна статистична обробка даних із використанням сучасного програмного забезпечення дала можливість отримати достовірні результати. Зміст дисертації викладено логічно та послідовно, а висновки роботи є обґрунтованими та узгодженими з метою та завданнями дослідження.

Результати експериментальних досліджень, які представлені у дисертаційній роботі Башар Джабар Алі Аль-Сахлані, є новими як з наукової точки зору, так і перспективними для впровадження у практичну фармацію та медицину.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертаційна робота Башар Джабар Алі Аль-Сахлані «Фармакологічна активність екстрактів, отриманих з

Сливи домашньої» є завершеним науковим дослідженням, містить незахищенні наукові положення та належить до фундаментальних досліджень.

У проведених дослідженнях Башар Джабар Алі Аль-Сахлані вперше експериментально обґрунтував наявність послаблювального та гепатопротекторного ефекту екстрактів, одержаних із плодів сливи домашньої. Згідно з результатами скринінгових досліджень з вивчення послаблювальних властивостей екстрактів, був відібраний найактивніший екстракт, що містить волокна (СЕВ), який у дозі 200 мг/кг виявляв послаблювальну активність (29 %), на рівні референс-препаратору «Піколаксу» (27 %). Скринінгові дослідження з виявлення гепатопротекторної дії екстрактів сливи домашньої показали, що СЕВ у дозі 200 мг/кг виявляв максимальну активність щодо нормалізації показників печінки на тлі алкогольного гепатиту.

Автором з'ясовано, що екстракт СЕВ у 200 мг/кг (умовно названий «Прунофіт») виявляв антицитолітичні та антиоксидантні властивості, які були на рівні препарату порівняння «Силібор».

При вивченні специфічної активності за моделлю коморбідного функціонального запору на тлі комбінованого алкогольного ураження печінки у шурів було доведено, що екстракт «Прунофіт» виявляє помірний послаблювальний ефект без провокування секреторної діареї (кількість фекальних болюсів 29,8 у.о. проти КП – 18,5 у.о.). Вперше встановлено, що екстракт «Прунофіт» на відміну від референс-препаратору «Сенадексин» виявляє м'який послаблювальний ефект без провокування секреторної діареї та стабілізує функціональний стан печінки, що реалізується, головним чином, через посилення моторики кишечника та гепатозахисну дію.

Наукова новизна роботи підтверджена патентами України на корисну модель № 118457 від 11.09.2017 «Спосіб одержання засобу з послаблюючою активністю з плодів сливи домашньої» та № 119032 від 10.08.2017 «Спосіб одержання засобу з послаблюючою активністю з плодів сливи домашньої», а також патентом на винахід № 118602 від 11.02.2019 «Спосіб одержання

водорозчинного комплексу з послаблюючою активністю з плодів сливи домашньої».

Практичне значення отриманих результатів. Дисертаційна робота має практичне значення, оскільки вперше отримані експериментальні дані обґрунтують доцільність подальшого доклінічного і клінічного вивчення екстракту «Прунофіт» з метою впровадження до медичної практики для терапії запорів, які супроводжуються ускладненнями гепатобіліарної системи.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено у науково-дослідну роботу сектора технологій лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень «Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»; у науково-педагогічний процес кафедр: фармакології Національного фармацевтичного університету; біологічної хімії Харківського національного медичного університету; фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; органічного синтезу і нанотехнологій Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут».

Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 28 наукових праць: 12 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у зарубіжному періодичному науковому виданні, 13 тез доповідей, 2 патенти України на корисну модель, 1 патент України на винахід.

Опубліковані результати досліджень достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

Основний зміст дисертації та його структура. Дисертаційна робота викладена на 183 сторінках основного тексту та складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів результатів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів», висновків, списку використаних джерел, який містить 276 наукових джерел (кирилицею – 88, латиницею – 188).

Робота проілюстрована 25 таблицями та 13 рисунками. Структура та обсяг рукопису відповідають вимогам до кандидатських дисертацій.

Анотація до дисертаційної роботи оформлена згідно з вимогами наказу № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій».

Вступ викладено лаконічно із залученням посилань на узагальнюючі джерела літератури, є достатнім як з позиції актуальності обраної теми, так і сформульованої мети і завдань досліджень. У вступі охарактеризована наукова новизна досліджень та їх практична цінність. Наведено дані щодо публікацій та апробації основних результатів досліджень.

В огляді літератури (розділ 1) проведено аналіз джерел літератури з питань етіології та патогенезу хронічних закрепів. Проаналізовано у зарубіжних та вітчизняних наукових публікаціях медико-соціальне значення зазначеної проблемної тематики. Проведено аналіз послаблювальних препаратів, які представлені на фармацевтичному ринку України, та доведено доцільність створення нових послаблювальних лікарських засобів із порушеннями гепатобіліарної системи. Автором описано патофізіологічну асоціацію хронічного закрепу та метаболічних порушень, встановлено чітку кореляцію між хронічною функціональною обстилацією та низкою метаболічних патологій, серед яких найчастішими є ураження печінки. Проведено аналіз фармацевтичного ринку України щодо наявності лікарських засобів на основі сливи домашньої. Показано актуальність вибору напрямку та об'єкта наукових досліджень. Наведено факти з джерел літератури щодо експериментальних досліджень сливи домашньої у пацієнтів із хронічними закрепами, а також результати досліджень на моделях ураження печінки. Особливу увагу було акцентовано на перспективах використання зазначеної сировини у розробці нових лікарських засобів – з послаблюальною активністю та гепатозахисними властивостями. Огляд даних літератури, в цілому, висвітлює сучасний стан проблеми.

У **розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»** описано фітохімічну характеристику вперше одержаних на кафедрі хімії природних сполук НФаУ д. фармац. н., проф. Л. В. Ленчик, рідких (ЕС-1, ЕС-2) та сухих (СЕВ, СЕПК)

екстрактів з плодів сливи домашньої. Проведено відповідну стандартизацію екстрактів з метою підтвердження аутентичності досліджуваних фітооб'єктів.

При виконанні дисертаційної роботи використовували комплексний підхід із застосуванням токсикологічних (вивчення гострої токсичності), фармакологічних (моделювання лоперамід-індукованого закрепу, порушення перистальтики кишечника барієм хлориду, алкогольного ураження печінки, коморбідного функціонального закрепу на тлі комбінованого алкогольного ураження печінки, спонтанного гемолізу, набряку кінцівки тварин різними флогогенами), біохімічних (визначення вмісту у сироватці крові ЗБ, сечовини, АсАТ, АлАТ, ЛФ та ГГТП; визначення вмісту у гомогенаті печінки ДК, ТБК-АП, ГПЛ, ВГ та а-токоферолу, гістологічні (дослідження морфоструктури печінки), мікробіологічних (вивчення антимікробної та пребіотичної активності методом кратних серійних розведень) та статистичних (використано програму «Statistica 6.0», t-критерій Стьюдента та Манна-Уїтні) методи дослідження.

У даному розділі наведено блок-схему основних етапів дослідження, детальний опис моделей щодо вивчення послаблювальної, гепатопротекторної, мембрanoстабілізуючої, ліпотропної, протизапальної, антимікробної та пребіотичної дії, механізмів послаблювальної та гепатопротекторної активностей. На достатньому рівні автором описано біохімічні та статистичні методи, що свідчать про високий та сучасний рівень проведених автором наукових досліджень та належний рівень доказовості одержаних результатів.

Третій розділ присвячено токсикологічним дослідженням та скринінгу з виявлення найбільш активних екстрактів сливи домашньої за послаблювальною та гепатопротекторною дією.

Згідно з результатами токсикологічних досліджень екстракти з плодів сливи домашньої мають низьку токсичність за межами 15000 мг/кг при пероральному застосуванні та 5000 мг/кг - при внутрішньоочеревинному застосуванні, що дає можливість віднести їх до VI класу токсичності «відносно нешкідливі речовини» за класифікацією К. К. Сидорова.

За результатами скринінгових досліджень з вивчення послаблюальної активності чотирьох екстрактів ЕС-1, ЕС-2, СЕПК та СЕВ був встановлений найефективніший екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг. Скринінгові дослідження гепатопротекторної активності екстрактів із плодів сливи домашньої, встановлено, що більшу ефективність виявляє екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг. Гісто-морфологічними дослідженнями підтверджено, що екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг більш виразно запобігає розвитку жирової дистрофії печінкової паренхіми на відміну від препаратору порівняння «Силібор». Доведено, що екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг пригнічує ПОЛ та знижує утворення маркерів ПОЛ (ДК, ТБК-АП, ГПЛ), та відновлює показники маркерів АОС (ВГ та а-токоферол) у гомогенаті тканин печінки щурів на тлі алкогольного ураження печінки порівняно з аналогічними показниками тварин групи контрольної патології. Відібраний у результаті скринінгових фармакологічних досліджень екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг, отримав умовну назву «Прунофіт».

У четвертому розділі наведено результати експериментальних досліджень з вивчення ліпотропної, протизапальної, антимікробної та пребіотичної активності екстракту «Прунофіт».

Застосування екстракту «Прунофіт» у дозі 200 мг/кг на тлі алкогольного ураження печінки приводило до зменшення виразності процесів ліполізу, жирового гепатозу, проявів гіперліпідемії, знижуючи вміст загальних ліпідів, холестеролу, триацилгліцеролів та вільних жирних кислот у гомогенаті печінки та сироватці щурів. За здатністю гальмувати жирову інфільтрацію печінки досліджуваний екстракт «Прунофіт» був на рівні препаратору порівняння «Метіонін».

На моделях гострого ексудативного запалення, викликаного дією різних флоготропних агентів, було встановлено, що за впливом на гостру фазу запалення екстракт «Прунофіт» виявляє перевагу перед препаратором порівняння «Силібором».

Згідно з результатами мікробіологічних досліджень доведено, що екстракт «Прунофіт» у дозі 200 мг/кг не виявляє антимікробної активності стосовно референтних культур *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*. Встановлено, що екстракт «Прунофіт» в умовах *in vitro* позитивно впливав на

динаміку росту і накопичення біомаси біфідобактерій *B. bifidum* та лактобактерій *L. Rhamnosus*, що підтверджує наявність його пребіотичних властивостей. Отже, доведено, що досліджуваний екстракт є перспективним засобом для використання у схемах терапії шлунково-кишкової патології.

У п'ятому розділі представлено вивчення механізмів послаблювальної та гепатопротекторної дії екстракту «Прунофіт» за моделі підгострого коморбідного функціонального закрепу на тлі комбінованого алкогольного ураження печінки у щурів.

Отриманні експериментальні дані свідчать про наявність у екстракту «Прунофіт» помірного (м'якого) послаблювального ефекту, що реалізується, головним чином, через посилення моторики кишечника та помірну гепатопротекторну дію. Вказані ефекти досліджуваного екстракту виявлялися при лікуванні закрепів на тлі підгострого ураження печінки та не поступалися, а у деяких випадках навіть перевершували, ефекти від комплексного лікування гепатопротектором «Силібором» та проносним засобом «Сенадексином». Екстракт «Прунофіт» на відміну від «Сенадексину» у разі послаблювання не викликав у тварин ознак діареї, що важливим при подальшому клінічному застосуванні досліджуваного засобу.

Дисертант робить висновок, що екстракт «Прунофіт» є перспективною альтернативою одночасного комплексного лікування рослинними гепатопротекторами та послаблювальними засобами, що дозволить уникати поліпрагмазії, при терапії коморбідних станів у гастроenterології, пов'язаних з функціональними хронічними закрепами та функціональними порушеннями роботи печінки.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» викладено відповідно до завдань роботи і окремих розділів дослідження. Ознайомлення з цим розділом створює враження цілісності виконаної роботи, автор грамотно аналізує та описує одержані результати. Обговорення отриманих результатів проведено ґрунтовно та всебічно.

На завершення дисертант робить цілком логічно обґрунтовані, чітко сформульовані висновки, виявляючи достатній рівень наукової ерудиції.

Список використаних джерел оформлено за чинними вимогами, містить 276 джерел (188 – іноземні).

Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 28 наукових праць, з них 12 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у зарубіжному періодичному науковому виданні, 13 тез доповідей, 2 патенти України на корисну модель, 1 патент України на винахід.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертацій. Оформлення автореферата і дисертації відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.17 р. Автореферат цілком відповідає тексту дисертації.

Робота написана логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення, відповідає вимогам МОН України. Тексти дисертації та автореферату викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю.

Однак у результаті ознайомлення з дисертацією маю висловити певні зауваження:

1. Вважаю, що у ряді таблиць у розділі 3 (табл. 3.3.1, 3.3.2 і т. д.), розділі 4 (табл. 4.2.1, 4.2.2 і т.д.), розділі 5 (табл. 5.1, 5.2) необхідно вказувати, що досліджувані екстракти сливи, «Прунофіт», а також препарати порівняння вводили на тлі експериментальних патологій (КП). Такої інформації у зазначених таблицях немає. Складається враження, що досліджувані об'єкти вводили інтактним тваринам.

2. У списку літератури наведено джерела, опубліковані понад 10 років тому.

3. У роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, невдалі вирази.

У ході рецензування дисертаційної роботи Башар Джабар Алі Аль-Сахлані виникли такі запитання:

1. Які, на Вашу думку, БАР сливи домашньої визначають їх фармакологічну активність: послаблювальну, протизапальну, гепатопротекторну?

2. Обґрунтуйте, будь ласка, вибір референс-препаратору «Сенадексин» при визначенні послаблюальної дії засобів, одержаних з плодів сливи.

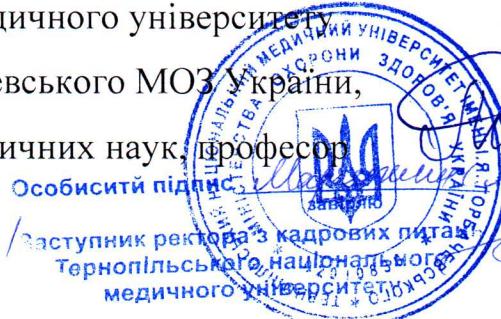
Відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України.

Дисертаційна робота Башар Джабар Алі Аль-Сахлані «Фармакологічна активність екстрактів, отриманих з Сливи домашньої» є сучасним завершеним науковим дослідженням. Сформульовані в дисертації наукові положення та висновки науково обґрутовані та повністю викладені в опублікованих працях. Дослідження виконано на достатній кількості спостережень і на відповідному методичному рівні з використанням сучасних методик, комплексне використання яких відповідає поставленим завданням і забезпечує достовірність отриманих результатів, обґрутованість наукових положень, висновків і рекомендацій.

Отже, дисертаційна робота Башар Джабар Алі Аль-Сахлані «Фармакологічна активність екстрактів, отриманих з Сливи домашньої» за актуальністю, об'ємом проведеного дослідження, теоретичним і практичним значенням, науковою новизною одержаних даних відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою КМ України за № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри фармакогнозії
з медичною ботанікою Тернопільського
національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор фармацевтичних наук, професор



С. М. Марчишин