ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України, доктора медичних наук, професора Зайченко Ганни Володимирівни на дисертаційну роботу Жулай Тетяни Станіславівни за темою «Експериментальне обґрунтування застосування Енісаміуму йодиду у топічній терапії гострого риносинуситу», яку подано до спеціалізованої Вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми. Проблема оптимізації лікування гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, гострого риносинуситу (ГРС) зокрема, є однією з актуальних у сучасній клінічній оториноларингології. Поширеність риносинуситу в світі становить 6-15%. Останніми роками спостерігається зростання частоти захворювань носа та його придаткових пазух, що проявляється збільшенням як абсолютних (захворюваності та поширеності), так і відносних (частка в структурі оториноларингологічної патології) показників. В Україні показник поширеності гострих ринітів, риносинуситів та ринофарингітів досяг, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, 489,9 випадків на 10 000 населення, а захворюваність 5–15 випадків на 1 000 населення залежно від сезону. Такі хворі становлять 60–65% амбулаторних пацієнтів лікарів-отоларингологів.

Аналізуючи ці основні документи, привертає увагу досить обмежений арсенал лікарських засобів, що використовується для патогенетичного лікування даної патології. До цієї групи належать переважно рослинні препарати, головним недоліком яких є потенційний ризик розвитку алергічних реакцій. На вітчизняному фармацевтичному ринку відсутній препарат у топічній (інтраназальній) лікарській формі, який задовольняв би усім вимогам до «ідеального» препарату для місцевого патогенетичного лікування різних форм ГРС, зокрема вірусного та поствірусного ГРС.

Вищевикладене свідчить про актуальність, медико-соціальну значущість та доцільність дисертаційної роботи Жулай Тетяни Станіславівни

за темою: «Експериментальне обґрунтування застосування Енісаміуму йодиду у топічній терапії гострого риносинуситу», а вибір водного розчину відомого лікарського засобу з полівалентною фармакодинамікою у новій лікарській формі назального спрею для застосування в отоларингології з метою патогенетичного лікування ГРС для дисертаційного дослідження є перспективним і науково обґрунтованим.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконувалося в межах пріоритетного тематичного напряму «Конструювання та технології створення нових лікарських засобів на основі спрямованого дизайну біологічно активних речовин та використання наноматеріалів», з метою реалізації пріоритетного напряму "Цільові прикладні дослідження з питань гармонізації системи "людина — світ" та створення новітніх технологій покращення якості життя", передбачених Постановою Кабінету Міністрів України від 7 вересня 2011 р. № 942 "Про затвердження переліку пріоритетних тематичних напрямів наукових досліджень і науково-технічних розробок на період до 2020 року" (зі змінами та доповненнями Постанова КМУ від 23 серпня 2016 р. № 556).

Дисертацію виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) МОЗ України у рамках теми «Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці» (№ держреєстрації 0103U000478, 2003–2013 рр.) та «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956, 2014–2023 рр.). Дисертант є співвиконавцем цих тем.

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційну роботу викладено за традиційною схемою з обсягом основного тексту 167 сторінок. Дисертація містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних

досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки та перелік використаних джерел літератури (196 посилань, з них 41 –кирилицею, 155 – латиницею), 3 додатки. Заслуговує уваги той факт, що майже 50 % з наведених джерел, це публікації за останні 5 років. Дисертація ілюстрована 33 таблицями та 39 рисунками. Отже, структура та обсяг рукопису відповідають вимогам до кандидатських дисертацій.

Анотація подана державною та українською мовами, відображає стислий зміст дисертації, її обсяг становить 7 сторінок, що відповідає вимогам. Після україномовної частини дисертації відсутні ключові слова.

У вступі викладено актуальність проблеми та дисертаційної роботи, мета та завдання дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, наведено особистий внесок здобувача у виконанні дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, зазначено кількість публікацій за матеріалами дисертації, її структура та обсяг.

У першому розділі дисертації автором проведений огляд літератури відносно сучасного стану проблеми лікування хворих на ГРС та перспективи застосування водного розчину Енісаміуму йодиду (спрей назальний) 10 мг/мл у патогенетичній терапії цього захворювання. Складається огляд літератури із чотирьох підрозділів, в яких автор логічно та структуровано обґрунтовує доцільність та актуальність теми дисертаційного дослідження. В огляді літератури надано загальну характеристику етіології та патогенезу ГРС, проведений клініко-фармакологічний аналіз стандартів лікування, наведене місце та обґрунтованість використання назальних лікарських форм нестероїдних протизапальних засобів з позицій прецизійної медицини. Автор обґрунтував перспективи застосування Енісаміуму йодиду у формі назального спрею в рамках раціональної терапії ГРС. Серед недоліків цього розділу – недостатній обсяг даних щодо властивостей (структурних, фармакологічних, токсикологічних та ін. Енісаміуму йодиду та його

порівняння з іншими нестероїдними протизапальними препаратами, зокрема за клініко-фармакологічна характеристиками).

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» описані об'єкти, що досліджувалися, наведений детальний опис експериментальних моделей, що використовував дисертант. Кількість використаних тварин при проведенні досліджень була достатньою, з дотриманням міжнародних та національних біоетичних норм та принципів роботи з тваринами, що засвідчено висновком Комісії з біоетики НФаУ. Клінічна частина роботи була проведена на базі Клініко-діагностичного центру НФаУ у рамках проведення клінічного дослідження (наказ МОЗ України № 248 від 09.03.2017, додаток 7), яке проведене відповідно до чинного законодавства України та міжнародних етичних принципів, що засвідчено висновком Комісії з питань етики КДЦ НФаУ, а також відповідно до затвердженого протоколу КД. Обрані методи експериментального та клінічного вивчення, статистичного аналізу співпадають з поставленими задачами. Це доводить високий методологічний рівень роботи та достовірність отриманих результатів.

Результати власних досліджень наведені дисертантом у трьох розділах.

Третій розділ присвячений проведенню фармакологічному вивченню Енісаміуму йодиду у формі спрею з вивченням нешкідливості тест-зразків за вивченням гострої токсичності, місцевоподразнювальної дії (з використанням назальної ендоскопії з напівкількісною бальною оцінкою як прижиттєвого методу контролю стану слизової оболонки носової порожнини кролів) та впливу на нюхову функцію. Дисертантом проведені скринінгові дослідження антиексудативної та аналгетичної активності тест-зразків (5 мг/мл, 10 мг/мл, 20 мг/мл) з метою визначення потенційно-перспективної концентрації діючої речовини на моделі карагенінового запалення та карагенін-індукованої гіпералгезії. За результатами скринінгових досліджень на підставі порівняльного аналізу результатів трьох вивчених концентрацій була визначена найдоцільніша концентрація Енісаміуму йодиду у препараті для подальших досліджень – 10 мг/мл. Були досліджені антиексудативна,

антиальтеративна та антипроліферативна дії на моделях, індукованих різними флогогенами – зимозанове запалення стопи, зимозан-індукована гіпералгезія, скарифіковані рани, «ватяна» гранульома. За результатами досліджень доказано наявність вірогідної антиексудативної та аналгетичної дії, які є найбільш вираженими на 30 хвилину спостереження, механізм розвитку яких полягає у переважному впливі на лейкотриеновий шлях реалізації запалення.

Четвертий розділ присвячений проведенню поглибленого фармакологічного вивчення ефективності назального спрею Енісаміуму йодиду на тлі розвитку гострого експериментального риносинуситу на двох експериментальних моделях – хімічний та риногенний риносинусит, з використанням назальної ендоскопії та напівкількісної бальної оцінки для об'єктивізації отриманих результатів. Дисертантом встановлено, що Енісаміум йодид (спрей назальний) 10 мг/мл чинить значущу терапевтичну дію за рахунок пригнічення процесів запалення, що підтверджено достовірним в порівнянні з групою контрольної патології та групою, що отримувала референс-препарат, зменшенням ендоскопічних ознак запалення. Доведено, що Енісаміум йодид також вірогідно перевищував активність референс-препарату за таким показником, як «стан співустя верхньощелепної пазухи» (головний предиктор розвитку певної клінічної форми ГРС). За результатами проведених гістоморфологічних досліджень дисертантом встановлено наявність вірогідного лікувального ефекту, що підтверджується результатами морфометричної оцінки (вірогідне зниження числа келихоподібних клітин і кількості продукованого ними слизу та зменшення висоти епітелію) та морфологічної напівкількісної оцінки.

У п'ятому розділі проведено вивчення безпеки та переносимості спрею Енісаміуму йодиду з ескалацією дози при топічному застосуванні у здорових добровольців у рамках проведення I фази клінічного дослідження. За результатами вивчення безпеки та переносимості Енісаміуму йодиду (спрей назальний) 10 мг/мл встановлено, що досліджуваний препарат не

поступається плацебо за показниками «локальна переносимість» та «безпека», а всі встановлені відмінності є статистично незначущими, що свідчить про добру локальну переносимість та безпеку при різних режимах дозування. Результати клінічного дослідження доповнюють сприятливий фармакологічний профіль Енісаміуму йодиду (спрей назальний) 10 мг/мл. Цей розділ дуже вдало доповнює експериментальні дані, отримані дисертантом у ході преклінічного вивчення фармакологічних та токсикологічних властивостей Енісаміуму йодиду у новій лікарській формі.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» дисертант підсумовує та аналізує результати, викладені у попередніх розділах дисертації. Стиль викладення власних результатів досліджень чіткий, що дозволило автору систематизувати одержаний матеріал і зробити науково-обґрунтовані висновки, які відповідають поставленій меті і завданням дисертаційної роботи. Жулай Т.С., ґрунтуючись на даних наукової літератури та результатах власних досліджень, доводить доцільність подальших доклінічних та клінічних досліджень Енісаміуму йодиду (спрей назальний) 10 мг/мл з метою розширення асортименту вітчизняних лікарських засобів для прецизійної терапії ГРС та її оптимізації. Обговорення отриманих результатів проведено глибоко та всебічно, що дозволило зробити науково-обґрунтовані *висновки*, які відповідають поставленій у меті та задачам роботи.

Наукова новизна отриманих результатів. В дисертаційній роботі вперше теоретично та експериментально обґрунтовано нові наукові підходи до патогенетичного лікування ГРС, які полягають у застосуванні лікарського засобу місцевої дії у формі назального спрею, який містить відому фармацевтичну субстанцію з полівалентною фармакодинамікою (водний розчин Енісаміуму йодиду) та обумовлює пригнічення інфекційного запалення на первинній ланці його розвитку.

Розширено уявлення про вираженість протизапальної та аналгетичної дії Енісаміуму йодиду (спрей назальний) в залежності від концентрації діючої речовини. Нова оригінальна лікарська форма назального спрею у

концентрації 10 мг/мл оцінена як засіб, що володіє достовірними протизапальними та аналгетичними властивостями при зовнішньому застосуванні. Доповнено уявлення щодо фармакодинаміки Енісаміуму йодиду – вірогідна антиексудативна та аналгетична дію, які є найбільш вираженими на 30 хвилину спостереження, механізм розвитку яких полягає у переважному впливі на лейкотриєновий шлях реалізації запалення; достовірно висока антиальтеративна та помірна антипроліферативна активність. Поряд з вираженими протизапальними властивостями доведено, що Енісаміум йодид (спрей назальний) характеризується високим профілем безпеки: належить до IV класу токсичності при інтраназальному шляху введення, не викликає місцевоподразнювальної дії та не призводить до зміни нюхової функції.

Вперше вивчено вплив Енісаміуму йодиду (спрей назальний) 10 мг/мл на перебіг експериментального риносинуситу. За динамікою маркерів запалення при інтраназальному застосуванні протягом 10 діб чинив вірогідний позитивний вплив на гематологічні показники, що підтверджено результатами назальної ендоскопії з оцінкою стану остіомеатального комплексу та напівкількісною бальною оцінкою. У ході проведених гістоморфологічних досліджень за результатами морфометричного вивчення зафіксовано вірогідне зниження щільності келихоподібних клітин, результати напівкількісної бальної оцінки свідчать про ефективність Енісаміуму йодиду при лікуванні риносинуситу.

Вперше було проведено вивчення безпеки та переносимості Енісаміуму йодиду (спрей назальний) 10 мг/мл з ескалацією дози у здорових добровольців при проведенні I фази клінічного дослідження – добра локальна переносимість та безпека.

Отримані дисертантом результати є науковим теоретичним та експериментальним обґрунтуванням нової фармацевтичної розробки, що дозволяє відкрити нову групу ліків (назальні, дозовані препарати з нестероїдною протизапальною дією), що відкриває можливості для більш

ефективної терапії гострих риносинуситів, зменшення тривалості лікування та покращення якості життя пацієнтів з зазначеною патологією.

Практичне значення отриманих результатів. У ході досліджень експериментально та клінічно обґрунтована доцільність застосування водного розчину Енісаміуму йодиду 10 мг/мл у лікарській формі для топічного застосування – спрей назальний для підвищення ефективності та безпеки лікування ГРС. Отримані результати дозволяють рекомендувати застосування досліджуваного засобу для терапії ГРС та її оптимізації у рамках концепції прецизійної медицини. Важливим внеском автора до вдосконалення методів експериментальної ринології є обґрунтування доцільності та впровадження назальної ендоскопії як інформативного та об’єктивного методу прижиттєвої візуалізації стану слизової оболонки носу тварин.

Результати проведеного клінічного дослідження «Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження з ескалацією дози по вивченню переносимості лікарського препарату «Енісаміум йодид, спрей назальний 10 мг / мл по 10 мл у флаконі» виробництва АТ «Фармак», Україна за участю здорових добровольців (I фаза)», які свідчать про добру локальну переносимість та безпеку при різних режимах дозування, стали передумовами для прийняття позитивного рішення що до проведення II фази КД з перспективою впровадження у клінічну практику. За результатами дисертаційної роботи досліджуваний лікарський засіб планується до впровадження у виробництво на АТ «Фармак» (акт впровадження від 16.05.2020).

Розроблено та запропоновано методичні підходи щодо оптимізації лікування ГРС з використанням нового назального спрею на основі Енісаміуму йодиду (інформаційний лист МОЗ України з проблеми «Клінічна фармакологія і клінічна фармація» №333-2018, 2018). У методичних рекомендаціях «Фармацевтична опіка пацієнтів при лікуванні гострого риносинуситу» (ЕПК «Клінічна фармакологія і клінічна фармація» МОЗ та НАМН України,

протокол № 4 від 20.09.2018 та протокол № 2 від 30.09.2019) запропоновані нові підходи до фармацевтичної опіки пацієнтів з ГРС, в тому числі встановлені перспективи використання Енісаміуму йодиду (спрей назальний) 10 мг / мл.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у лікувальний процес КНП «Міська клінічна лікарня №30» Харківської міської ради (акт впровадження від 13.04.2020), у науково-педагогічний процес кафедр: фармакології та клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 8 від 13.03.2020), фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 6 від 03.12.2019), клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету МОЗ України (протокол № 3 від 05.02.2020), фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету (протокол № 16 від 28.02.2020), фармакології Буковинського державного медичного університету (протокол № 9 від 11.02.2020).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Жулай Т.С. «Експериментальне обґрунтування застосування Енісаміуму йодиду у топічній терапії гострого риносинуситу» виконана на сучасному науковому рівні з використанням адекватних методів дослідження, достатньої кількості лабораторних тварин та добре валідованих експериментальних моделей. Результати дисертації цілком переконливі, їх достовірність не викликає сумнівів.

Наукові положення та висновки дисертації є обґрунтованими та узгодженими з метою та задачами дослідження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах і в авторефераті. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, у т.ч. 7 статей у наукових спеціалізованих виданнях (з них 6 статей у фахових журналах, рекомендованих МОН України, та 1 – у

профільному зарубіжному журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз), 9 тез доповідей, 1 інформаційний лист, 1 методичні рекомендації. Автореферат дисертації за змістом повністю відображає всі її основні положення та висновки.

Зауваження, що стосуються оформлення та змісту дисертації та автореферату

Істотні недоліки в дисертаційній роботі та авторефераті не виявлені. Робота написана логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення. Однак, у результаті ознайомлення з дисертацією маю висловити певні зауваження:

1. У огляді літератури значна увага приділяється етіопатогенезу та диференційній діагностиці, тоді як доцільно звернути увагу на не вирішені питання щодо фармакотерапії риносинуситів, відсутності назомукозальних лікарських форм нестероїдних протизапальних засобів та всебічній клініко-фармакологічній характеристиці Енісаміуму йодиду.
2. У четвертому розділі автор наводить досить багато зображень морфологічних досліджень. Доцільним було б дати більш лаконічне описання (без повторів описання фізіологічного стану слизової оболонки порожнини носу), зменшити кількість фотографій, навести однотипні зображення експериментальних груп поряд, для полегшення аналізу та порівняльної оцінки.
3. У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» переважно наведений стислий зміст проведених досліджень, тоді як доцільно було б провести обговорення отриманих дисертантом результатів з даними ін. дослідників щодо вирішення зазначеної проблеми медицини та фармакології.
4. Зустрічаються поодинокі граматичні помилки та не зовсім вдалі стилістичні вислови.

Але вказані зауваження не мають критичного характеру, не зменшують

науково-практичної значущості роботи та не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації Жулай Т.С.

Крім того, у порядку наукової дискусії хотілося б почути думку дисертанта з таких питань:

1. Які переваги може виявляти Енісаміум йодид поряд з загальноприйнятими протизапальними препаратами (фітонирінговими, стероїдними засобами тощо)?
2. Які перспективи клінічних випробувань та участі дисертанта у цих етапах досліджень?
3. Які потенційні прояви ціліотоксичності можна передбачити у назальній лікарській формі Енісаміуму йодиду?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Жулай Тетяни Станіславівни «Експериментальне обґрунтування застосування Енісаміуму йодиду у топічній терапії гострого риносинуситу» є завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково-обґрунтовані результати. За актуальністю теми, обсягом проведених досліджень, новизною отриманих результатів, їх практичним значенням дисертація Жулай Тетяни Станіславівни «Експериментальне обґрунтування застосування Енісаміуму йодиду у топічній терапії гострого риносинуситу» у повній мірі відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця,

доктор медичних наук, професор Г. В. Зайченко

ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
"22" 07 2021 р.