

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора фармацевтичних наук, професора, професора кафедри органічного синтезу і нанотехнологій Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Гордієнко Анатолія Дмитровича на дисертаційну роботу аспіранта кафедри нормальної та патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету МОЗ України Мірзалієва Мірзахана Темірлановича «Експериментальне дослідження ефективності екстракту капусти городньої (*Brassica oleracea* L.) при виразкових ураженнях шлунка» представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.023 Національного фармацевтичного університету МОЗ України, що утворена наказом МОН України від 30.04.21 р. №494 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація»

1. Актуальність теми дисертації. Пептична виразка шлунка це достатньо розповсюджена хвороба на яку, за даними різних авторів, хворіють від 10% до 20% дорослого населення. За даними МОЗ України захворюваність на виразкову хворобу шлунка та 12-палої кишки в Україні на 2017 рік склала 832 339 осіб. Висока захворюваність, часті рецидиви, тривала непрацездатність хворих, внаслідок цього значні економічні втрати - все це дозволяє віднести проблему пептичної виразки шлунка до числа найбільш актуальних в сучасній медицині.

Проблема кислотозалежної патології органів травлення залишається однією з найбільш актуальних в сучасній гастроентерології. Залишається високою частота ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони, асоційованих як з *H. pylori*, так із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів. Зростає кількість ускладнень (шлунково-кишкова кровотеча, перфоративна виразка, стеноз воротаря шлунку) у межах всіх побічних ефектів фармакотерапії НПЗП-гастропатій: 20% в Англії, 25% в США і понад 40% в Україні.

Для лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки широко використовують групи препаратів: інгібітори протонної помпи, антагоністи H_2 -рецепторів гістаміну, антибактеріальні засоби, інші засоби для лікування кислотозалежних захворювань: вісмуту субцитрат, сукральфат, антациди, альгірати, спазмолітики. Такий арсенал противиразкових засобів обумовлений складністю патогенезу цих захворювань, необхідністю комбінованої терапії. Проте ці препарати або мають побічну дію, або є засобами синтетичного походження, кожен з яких має побічні дії (запори або діарея, метеоризм, блювота і нудота, порушення смаку, лейкопенія, панцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз) та обмеження при застосуванні. Тому з міркувань безпеки для профілактики та попередження рецидивів пептичної виразки шлунка ці засоби призначати регулярно небажано.

Зростаюча алергізація населення і несприятливий вплив тривалого лікарського навантаження на організм надають особливу актуальність розробці і подальшому вдосконаленню методів терапії, здатних впливати на різні ланки патогенезу пептичної виразки. Одним із можливих шляхів вирішення цього питання є розробка препаратів рослинного походження або комбінованих лікарських засобів. Сприятливий профіль безпеки переважної більшості рослинних засобів дозволяє призначати їх тривалими курсами для протирецидивного або реабілітаційного лікування. Засоби рослинного походження в монотерапії можуть знайти застосування на початкових стадіях пептичної виразки шлунка, в період загострення, канікулярного періоду фармакотерапії. З урахуванням ефективності, перенесення та економічності фітотерапевтичні препарати для лікування пептичної виразки шлунка є не взаємозамінними, а доповнюють сучасну фармакотерапію. Одним із шляхів цілеспрямованого пошуку нових високоефективних засобів рослинного походження є вивчення їх фармакологічної активності та досвіду народної медицини, виділення і детальне вивчення біологічно активних речовин, що входять до складу рослин.

Одним із перспективних напрямків є вивчення лікарських засобів, отриманих з біологічно активних речовин капусти городньої, яка широко застосовується в народній медицині для профілактики і лікування онкологічних, серцево-судинних захворювань, нервових розладів, захворювань шлунково-кишкового тракту, порушень обміну речовин, подагри та ін.

Разом з тим лікарські препарати та дієтичні добавки, що містять сировину капусти городньої в світі відсутні, що робить перспективним створення вітчизняного гастропротекторного лікарського засобу з капусти городньої, яка широко культивується в Україні. Тому дослідження гастропротекторних властивостей капусти городньої, яка має багату сировинну базу для створення перспективного противиразкового засобу вітчизняного виробництва при патологічних станах шлунку, є актуальним в рамках програми імпортозаміщення лікарських засобів.

Представлена дисертаційна робота присвячена саме вирішенню цих питань, що обумовлює її актуальність та практичну значимість.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів», 2014-2019 рр. (№ державної реєстрації 0114U000956). Дисертант є співвиконавцем.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота представляє собою завершене наукове дослідження, в якому міститься цілісний підхід до вирішення складного завдання щодо експериментального обґрунтування доцільності застосування нового лікарського засобу на основі сухого екстракту з листя капусти городньої (СЕКГ) як гастропротекторного лікарського засобу при виразковій хворобі.

Методологічний підхід, що обрано при виконанні роботи, слід вважати правильним та оптимальним для розв'язування сформульованої мети і

завдань дослідження. Дизайн дослідження та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати статистично значимі результати. Методи досліджень, застосовані в роботі, є стандартними, інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань.

Все це складає підґрунтя достовірності положень, заключень, трактувань і висновків дисертаційного дослідження.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертаційна робота містить цілу низку положень, що складають наукову новизну.

В роботі вперше досліджені фармакологічні властивості екстракту з надземної частини (листя) капусти білоголової *Brassicae oleraceae convar. capitatae var. albae*, як сировини з достатнім вмістом БАР, що свідчить про доцільність розробки на його основі лікарського засобу.

Дисертантом доведено, що сухому екстракту капусти городньої притаманна противираzkова активність, яка проявляється протизапальною, репаративною, анагетичною, антипроліферативною, антиоксидантною, антимікробною дією.

Дисертантом отримані дані, щодо специфічної фармакологічної активності досліджуваного екстракту на експериментальних моделях гострих, підгострих і хронічних виразок шлунка у щурів. За допомогою макроскопічних, біохімічних та морфологічних маркерів доведена здатність екстракту у дозі 50 мг/кг зменшувати негативний вплив екзогенних ксенобіотиків (алкоголю, лікарських засобів) на ШКТ, а також попереджати утворення та лікувати виразки слизової оболонки шлунка різного етіопатогенезу.

Дисертантом з'ясовано, що максимальну противираzkову активність проявляє комбінація сухого екстракту капусти городньої з омепразолом (94%), яка достовірно зменшує ризик розвитку пошкоджень слизової оболонки шлунка та перевершує монотерапію СЕКГ, омепразолом та

альтаном. Механізм противиразкової дії СЕКГ полягає у посиленні репаративних процесів у слизовій оболонці шлунка: вміст РНК та ДНК в слизовій оболонці вірогідно підвищувався у 2,8 та 2,4 рази, відповідно, на однаковому рівні з омепразолом. За здатністю активізувати синтетичні процеси СЕКГ перевищує рослинний противиразковий препарат альтан.

В дисертаційній роботі досліджено вплив СЕКГ на функціональні показники роботи шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що СЕКГ достовірно не впливає на секреторну активність шлунка лабораторних тварин і посилює рухову активність кишечника. Вперше показано, що СЕКГ не чинить місцевоподразнювальної та алергізувальної дії.

Поряд із високою фармакологічною активністю, СЕКГ належить до класу «відносно нешкідливих» речовин за класифікацією К.К. Сидорова.

5. Теоретичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи надають нові уявлення щодо фармакологічних властивостей екстракту з надземної частини (листя) капусти білоголової *Brassicae oleraceae convar. capitatae var. albae*.

6. Практичне значення отриманих результатів. Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Експериментально обґрунтовано доцільність розробки нового лікарського засобу на основі СЕКГ, який має багатовекторний вплив на патогенез пептичної виразки шлунка. Впровадження оригінальних вітчизняних лікарських засобів на основі СЕКГ, сприятиме оптимізації комплексної терапії та профілактики виразкової хвороби.

Запропоновано спосіб одержання засобу з протизапальною, противиразковою, репаративною дією (патент на корисну модель № 140984 від 10.03.2020).

Інформаційним листом про нововведення у сфері охорони здоров'я № 208-2018 (2018 р.) «Використання рослинного екстракту капусти городньої у якості протизапального та противиразкового засобу при лікуванні виразкових уражень шлунка» продемонстровано перспективи використання сухого

екстракту капусти городньої як потенційного противиразкового засобу.

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення і можуть використовуватись при викладанні фармакології студентам вищих навчальних медичних закладів.

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету, фармакології та фармакотерапії Національного фармацевтичного університету, експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Полтавського державного медичного університету.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах, в матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.

За темою дисертації опубліковано 19 наукових праць, із них 4 статті у фахових наукових виданнях України, 3 статті – у міжнародних виданнях в країні Євросоюзу, 1 інформаційний лист, 10 тез у збірниках наукових праць. Отримано патент України на корисну модель.

8. Структура та зміст дисертації. Дисертація Мірзалієва М.Т. викладена державною мовою на 224 сторінках машинопису і складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 28 таблицями та 20 рисунками. Список літератури містить 289 джерела (146 кирилицею та 143 латиницею).

У вступі автором викладено актуальність наукового напрямку, мета і завдання, методи дослідження, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, зв'язку роботи з плановою НДР, описано особистий

внесок здобувача у виконанні дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені кількість публікацій за матеріалами дисертації, її обсяг та структура.

Розділ 1. Огляд літератури складається з 3 підрозділів, в яких висвітлено дані сучасної літератури по тим проблемам, що в подальшому будуть розроблятися автором. У першому підрозділі автор наводить дані щодо сучасних поглядів на етіологію та патогенез виразкової хвороби шлунка. У другому підрозділі автор наводить дані щодо сучасних підходів до лікування виразкової хвороби. Третій підрозділ присвячений перспективам створення нового противиразкового лікарського засобу на основі екстракту капусти городньої.

Розділ 2. У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертант обґрунтовує принципи формування експериментальних груп щурів, розкриває дизайн дослідження, описує застосовані ним фармакологічні, токсикологічні, біохімічні, гістоморфологічні, мікробіологічні, гематологічні методики та використане обладнання, а також статистичні методи оцінки достовірності отриманих результатів.

Розділ 3. Третій розділ розділений на 4 підрозділи. В першому підрозділі описується протизапальна активність СЕКГ, а саме антиексудативна дія на моделях карагенінового та зимозанового набряку, вплив СЕКГ на альтеративну фазу запалення, а також дослідження антипроліферативної активності екстракту. Другий підрозділ зосереджується на описі вивчення анагетичної активності досліджуваного екстракту. Третій підрозділ присвячений дослідженню мембраностабілізуючої активності СЕКГ. В четвертому підрозділі викладається дослідження антимікробної активності СЕКГ. Даний розділ написаний ґрунтовно, наукові положення, що формуються на підставі поглибленого аналізу, є переконливими. Суттєвих зауважень немає.

Розділ 4. В четвертому розділі наведені дані вивчення ефективності СЕКГ на моделях виразок шлунка різного етіопатогенезу. Четвертий розділ

розділений на 5 підрозділів. В першому підрозділі описується вивчення противиразкової активності СЕКГ на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки, а саме вплив СЕКГ на макроскопічні, біохімічні, морфологічні показники, стан місцевого протеїназ-інгібіторного потенціалу, структурні компоненти клітин слизової оболонки шлунка у щурів. Другий підрозділ зосереджується на дослідженні противиразкової активності СЕКГ на моделі субхронічної виразки шлунка. Третій підрозділ присвячений дослідженню антиульцерової активності СЕКГ на моделі хронічної ацетатної виразки шлунка за макроскопічними, біохімічними, морфологічними показниками стану слизової оболонки шлунка, а також впливом СЕКГ на нуклеїновий обмін в слизовій оболонці шлунка. В четвертому підрозділі викладається дослідження впливу СЕКГ на шлункову секрецію у щурів. В п'ятому підрозділі описується дослідження впливу СЕКГ на моторно-евакуаторну функцію шлунка і кішечника.

Розділ 5. У п'ятому розділі наведені дані дослідження нешкідливості СЕКГ. П'ятий розділ розділений на 3 підрозділи. В першому підрозділі описується визначення гострої токсичності СЕКГ. Другий підрозділ зосереджується на описі визначення місцевоподразнювальної дії СЕКГ. Третій підрозділ присвячений дослідженню алергізувальної дії СЕКГ.

Розділ 6. У шостому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантом представлено змістовний і глибокий аналіз отриманих результатів роботи порівнюючи їх із результатами інших дослідників, після чого автором висловлюється власна точка зору, завдяки чому і формується практична значущість отриманих результатів.

Висновки дисертації сформульовані конкретно, чітко та повністю відповідають поставленим завданням та основному змісту одержаних результатів роботи. Список використаних літературних джерел містить достатню кількість вітчизняних та закордонних авторів.

9. Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам. Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи

відображені в анотації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 226 «Фармація».

10. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними та вирішеними метою та завданнями, в якому вірно обрані методологічні і методичні підходи. У виконаній роботі витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом отриманих даних. Отримані результати наукового дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

При рецензуванні дисертації виникли наступні зауваження:

1. Подекуди зустрічаються не досить вірні, з точки зору стилістичної побудови, фрази.

2. Деякі таблиці можна було б подати у вигляді графіків, це б підвищило сприйняття матеріалу.

Але ці вищевказані зауваження не є принциповими та не впливають на наукову і практичну цінність роботи.

Під час аналізу виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. В роботі Вами були встановлено, що сухий екстракт капусти городньої достовірно посилює рухову активність шлунково кишкового тракту. За рахунок яких біологічно активних речовин у складі екстракту реалізується посилення моторно-евакуаторної функції яку Ви отримали?

2. Чому серед біохімічних маркерів ви обрали саме аланінамінотрансферазу та аспартатамінотрансферазу. Які критерії ефективності впливу досліджуваного екстракту Ви отримали?

11. Висновок. Дисертація Мірзалієва Мірзахана Темірлановича є завершеною науковою працею, що містить наукові положення, нові науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати проведених здобувачем досліджень, вирішує важливу науково-практичну проблему медицини, а саме: дослідження антиульцерових властивостей сухого

екстракту капусти городньої на моделях виразок слизової оболонки шлунка різного етіопатогенезу та обґрунтування доцільності створення на його основі нового рослинного гастропротекторного препарату.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стає зрозумілим, що здобувач набув достатньо теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних проблем у галузі дослідницької діяльності, оволодів методологією наукової та педагогічної діяльності, провів власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Таким чином дисертаційна робота Мірзалієва Мірзахана Темірлановича «Експериментальне дослідження ефективності екстракту капусти городньої (*Brassica oleracea* L.) при виразкових ураженнях шлунка» повністю відповідає пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

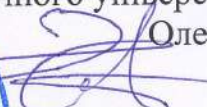
Офіційний опонент

Професор кафедри органічного синтезу і нанотехнологій Національного технічного університету (Харківський політехнічний інститут)
доктор фармацевтичних наук, професор

 **Анатолій ГОРДІЄНКО**

Підпис А. Гордієнка засвідчую:

Вчений секретар Національного технічного університету (Харківський політехнічний інститут)



Олександр ЗАКОВОРОТНИЙ

