

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри фармацевтичної хімії
Тернопільського національного медичного університету імені
І. Я. Горбачевського, доктора фармацевтичних наук, професора **Логойди
Лілії Святославівни** на дисертаційну роботу **Толмачової Карини
Станіславівни** на тему **«Вивчення фармакологічної активності
комплексів біологічно активних речовин з пагонів Багна звичайного»**,
представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ
64.605.033 в Національному фармацевтичному університеті на здобуття
наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 226 «Фармація»

**Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з державними і
галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та
техніки.**

Вважається, щороку 5% населення в цілому повідомляє про епізод гострого бронхіту, що становить щорічно понад 10 мільйонів відвідувань лікаря. Домінуючим симптомом гострого бронхіту є кашель, який є недокушливим та різко знижує якість життя пацієнтів. Тому, пошук нових ОТС-препаратів для симптоматичного лікування кашлю є вкрай актуальним. Доречним є пошук рослинних препаратів, які мають багатовікову історію використання при захворюваннях дихальних шляхів. Рослинні лікарські засоби здатні надавати комплексну дію на організм людини, чим попереджають поліпрагмазію. Не виключенням є рослина з сімейства Верескові – багно звичайне. Відомо, що рослина має протикашльову, відхаркувальну, протизапальну, бронхолітичну дії та з давніх давен широко використовується в народній медицині. Однак, в Україні не зареєстровано жодного готового лікарського засобу на основі пагонів багна звичайного. Що підсилює науковий інтерес до цієї рослини. Тому дисертаційна робота Толмачової Карини є безперечно актуальною. Дисертантка обрала для своїх експериментальних досліджень галенові та новогаленові екстракти з пагонів багна звичайного, які були одержані на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. О. М. Кошового. Метою дисертаційною роботи К. С. Толмачової стало експериментальне обґрунтування доцільності використання екстрактів з пагонів багна звичайного для лікування гострого бронхіту

Робота виконана в межах науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956).

Наукова новизна отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що дисертанткою вперше було експериментально досліджено фармакологічну активність 6 галенових та новогаленових екстрактів з пагонів багна звичайного.

Проведено скринінгові дослідження екстрактів та вивчено протикашльову активність (екстракти № 1-6), антимікробну активність по відношенню до типових збудників гострого бронхіту: *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (екстракти № 1-6), протизапальну дію на моделі каррагенінового та зимозанового набряку (екстракти № 2, 5).

Вперше виділено екстракт-лідер (екстракт № 5), визначено його умовно-терапевтичну дозу (50 мг / кг) та проведено спектр фармакологічних досліджень: вивчення гострої токсичності, бронхолітичної та протизапальної активності на моделі «гострого бронхіту», дію на емоційно-поведінкову реакцію у щурів після введення екстракту № 5.

Результати, отримані дисертанткою в ході експериментів, доводять, що вперше створений галеновий екстракт № 5 є малотоксичною речовиною, яка не має впливу на ЦНС та проявляє високий протикашльовий ефект, має антибактеріальні властивості по відношенню до збудників, які найчастіше викликають захворювання дихальних шляхів, має можливість до бронхорозширюючої дії, має здатність зменшувати запалення легень та може бути рекомендований при лікуванні гострого бронхіту в режимі монотерапії.

Новизну досліджень підтверджено та захищено 2 патентами України на корисну модель: № 139206 і № 142410 та заявкою на патент на винахід № u 2019 09843.

Практичне значення отриманих результатів

Інформація, отримана під час досліджень, використана для формування досьє лікарського препарату для лікування захворювань дихальної системи на заводі Vnipharmexport (сертифікат впровадження від 10.12.2019, м. Брюссель, Бельгія).

Результати досліджень впроваджено у навчальний процес та науково-дослідну роботу ряду профільних кафедр ВНЗ України (підтверджено 5 актами впровадження).

Дисертанткою у співавторстві з науковим керівником сформовано та видано інформаційний лист «Винахід новогаленового фітокомплексу з пагонів Багна звичайного для лікування захворювань органів дихання» (№ 54, Київ, 2021 р.)

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах

За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, в тому числі 5 статей, з яких 4 у фахових виданнях України та 1 стаття опублікована в періодичному науковому виданні держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку (Естонія), 15 тез доповідей, 2 патенти України на корисну модель та 1 інформаційний лист, 1 заявка на винахід. Публікації повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження.

Зміст та оформлення дисертації, завершеність дисертації в цілому

Дисертаційна робота викладена на 194 сторінках друкованого тексту та складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження» та 3 розділів з результатами власних експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку літератури та додатків. Список використаних джерел містить 168 найменувань, з них 89 – кирилицею та 79 – латиницею). Робота ілюстрована 15 таблицями та 28 рисунками.

Дисертація Толмачової К.С. добре ілюстрована, що полегшує сприйняття викладеного матеріалу.

Експериментальні дослідження, наведені в роботі, супроводжуються використанням фармакологічних методів при вивченні протикашльової, антиексудативної, бронхолітичної та протизапальної дії за умов гострого бронхіту, при визначенні дії екстракту на центральну нервову систему, мікробіологічних, токсикологічних, біохімічних методів (проведено дослідження лейкоцитів і ШОЕ та клітинний склад у крові та БАЛ, визначення рівня С - реактивного білку, активність лужної фосфатази та ЦК в сироватці крові, визначено вміст вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-активні продукти, і активність каталази, в тканинах легень – відновлений глутатіон) та гістологічних методів, а також математичним плануванням дослідження та статистичною обробкою отриманих результатів.

Наукові дослідження, отримані К.С. Толмачовою у дисертаційній роботі, базуються на достатній кількості експериментальних досліджень, та логічно витікають з отриманих результатів. Загальні висновки чітко викладені та повністю розкривають зміст дисертаційної роботи. Отже, наукові положення, висновки, наведені результати варто вважати об'єктивними та наукового обґрунтованими.

Вступ містить інформацію про актуальності теми дисертаційної роботи, мети та її завдання, об'єкту та предмету дослідження, наукової новизни та

практичного значення, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертації, обсягу і структури, наведений список публікацій дисертанки.

Розділ 1 «Сучасні аспекти пошуку нових лікарських рослинних засобів для лікування гострого бронхіту (огляд літератури)» - висвітлює данні першоджерел щодо уявлення про етіологію, патогенез та сучасну фармакотерапію гострого бронхіту, яка базується на доказовій медицині. Авторка описує проблему обмеженості асортименту ринку України лікарськими препаратами для лікування гострого бронхіту. Звертає увагу на доцільність застосування та пошук нових рослинних препаратів на основі пагонів багна звичайного. У розділі проведено аналіз фармацевтичного ринку препаратів на основі досліджуваної рослини та зроблено висновок, що нині не існує жодного готового лікарського препарату на основі пагонів багна звичайного. На аптечних полицях рослина представлена у вигляді фасованої сировини та входить до складу фітозбору від кашлю «Фітобронхол».

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» містять відомості про матеріали та методики експериментальних досліджень, які використовувались при проведенні досліджень: протикашльової, антибактеріальної, антиексудативної, бронхолітичної, протизапальної дії досліджуваних засобів, описана методика вивчення гострої токсичності та впливу екстракту на ЦНС щурів.

Розділ 3 «Скринінг екстрактів з пагонів багна звичайного» - присвячений описанню результатів експериментального дослідження протикашльової та антибактеріальної дії 6 екстрактів з пагонів багна звичайного, отримані на кафедрі фармакогнозії НФаУ.

Вивчення протикашльової дії проводили на моделі кашлю у мурчаків, ініційований інгаляцією через небулайзер 17 % розчином лимонної кислоти. За результатами дисертант виділяє два екстракти: екстракт № 2 та № 5, які мали протикашльовий ефект більший, ніж у препараті порівняння Проспан.

Другим скринінговим дослідженням науковці обрали вивчення антибактеріальної активності методом дифузії в агар. Дослідження проводили на живильних середовищах мікроорганізмів, які найчастіше є причиною гострого бронхіту.

Авторка у даному розділі приходить до висновку, що екстракт № 5 та № 2 є найбільш перспективними для подальшого вивчення.

Розділ 4 «Вивчення протизапальної активності комплексів БАР з пагонів багна звичайного» - складається з описання результатів вивчення протизапальної активності екстрактів № 2 та № 5 на моделі каррагегінового та зимозанового набряку, які на погляд дисертантки є перспективні. За

результатами роботи, досліджені екстракти здані пригнічувати запалення як по циклооксигеназному так і по лейкотрієновому шляху.

Розділ 5 «Вивчення фармакологічної активності екстракту – лідера» - на початку розділу дисертантка представляє екстракт № 5 в дозі 50 мг / кг, як екстракт-лідер.

Вивчення гострої токсичності екстракту № 5 дало змогу встановити клас токсичності за класифікацією К.К. Сидорова – IV клас токсичності.

У розділі 5 містяться результати дослідження бронхолітичної активності, за якими екстракт-лідер збільшує латентний період у 2 рази в порівнянні з контрольною групою.

Також, наведені результати вивчення протизапальних властивостей на моделі «гострого бронхіту» у щурів. Моделі відтворювали шляхом ендотрахеального введенням 1% розчину формаліну щурам. Під час експерименту визначено в периферичній рівень лейкоцитів та ШОЕ, в ізотонічному розчині БАЛ – лейкоцити та клітинний склад змивів, окрім цього, результати верифіковані при дослідженні гістоструктури повітряносних шляхів та респіраторного відділу легень. Одержані результати показали сприятливий перебіг гострого бронхіту на тлі 7-денного прийому екстракту № 5 з пагонів багна звичайного в режимі монотерапії. Досліджуваний засіб проявив протизапальні властивості на рівні препарату порівняння на основі плюща – Проспану.

Завершує 5 розділ результати дослідження впливу екстракту на ЦНС у щурів у тестах «відкрите поле» та «піднесений хрестоподібний лабіринт». За результатами екстракт не впливає на поведінково-емоційну реакцію у щурів.

У розділах **«Аналіз та узагальнення результатів»** та **«Висновки»**, які присвячені обговоренню результатів досліджень, авторкою грамотно виконаний аналіз результатів роботи, що дозволило зробити науково обґрунтовані висновки. Узагальнені висновки і результати дослідження мають коректне формулювання.

Розділ «Список використаних джерел» оформлений згідно діючих вимог. Наведено 168 літературних посилань, з яких 90 кирилицею, 78 – латиницею.

Зауваження і пропозиції

Загальна оцінка роботи є беззаперечно позитивною. При розгляді дисертаційної роботи виникли деякі зауваження та рекомендації:

1. Не завжди наведені аргументи на користь вибору препаратів порівняння та обґрунтування їх доз.
2. Незрозумілим є доцільність визначення активності лужної фосфатази.

3. В дисертації є окремі орфографічні та стилістичні помилки, русизми та невдалі вислови.

Наведені недоліки не впливають на позитивну оцінку роботи, а також на теоретичну та практичну значимість одержаних результатів.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю за доцільне, щоб дисертант відповіла на наступні запитання:

1. Чи має проспран (препарат-референс) доказовість? Відхаркуюча і спазмолітична дії виявляються за рахунок сапонінів. За рахунок якого механізму дії – протикашльова активність?

2. Які показники свідчили про бронхолітичну дію екстракту № 5?

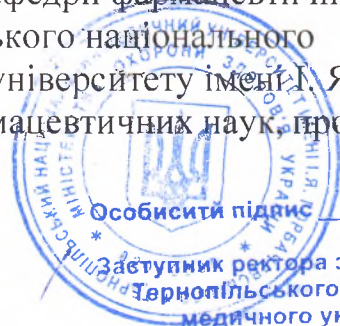
3. У дисертації вказано, що бронхолітичні властивості екстракту № 5 проявляються за рахунок поліфенольних та флаваноїдних сполук. Чи здатні зазначені БАР розслабляти гладкі м'язи бронхів, які з них, та за рахунок якого механізму?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Зазначені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки рецензованої роботи, тому слід зробити висновок, що за всіма зазначеними параметрами дисертаційна робота Толмачової Карини Станіславівни «Вивчення фармакологічної активності комплексів біологічно активних речовин з пагонів багна звичайного» є завершеною науковою працею, за актуальністю обраної теми, науковою новизною, практичною значимістю, обсягом виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, повнотою публікацій повною мірою відповідає вимогам пункту 10 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою КМУ від 6 березня 2019 р. № 167 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979 та від 9 червня 2021 р. № 608), а її автор **Толмачова Карина Станіславівна** заслуговує на присудження їй наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фармацевтичної хімії
Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського,
доктор фармацевтичних наук, професор



завіряю

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету


Л. С. ЛОГОЙДА