

РЕЦЕНЗІЯ

на матеріали дисертаційної роботи

Тругасвої Людмили Миколаївни

«Вивчення гепатопротекторної дії полікомпонентного засобу

Панкрео-Плант за умов патології печінки різного генезу»,

яку подано до спеціалізованої Вченої ради ДФ 64.605.057 при Національному

фармацевтичному університеті МОЗ України, що утворена наказом МОН

України від 31.03.23 р. № 17-Адм. для розгляду та проведення разового

захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22
«Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. Сучасний асортимент гепатопротекторів в Україні представлений здебільшого дорогими закордонними препаратами рослинного, тваринного і синтетичного походження, лікарськими засобами метаболічної дії та комбінованими препаратами з рослинними складовими. Препарати рослинного походження, зважаючи на природну близькість клітинних структур і нативних хімічних речовин, є доцільними при лікуванні захворювань печінки. Серед комбінованих фітозасобів на фармацевтичному ринку немає тих, які враховують всі особливості патогенезу захворювань печінки, включаючи коморбідний стан у хворих, що потребує одночасного призначення більше 5 лікарських засобів, та збільшує метаболічне навантаження на печінку.

Одним з можливих шляхів збільшення кількості таких препаратів є вивчення дії вже відомих фармакопейних лікарських рослин та фітозасобів часто використовуваних за обмеженим числом показань, хоча багато які з них можуть знайти більш широке застосування. Саме вирішенню проблеми доцільності пошуку та дослідження перспективного комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант для лікування ХЗП присвячена тема дисертаційної роботи Тругасвої Людмили Миколаївни, що свідчить про обґрунтований вибір

дисертанткою теми дослідження, яка є досить актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота Л. М. Трутасової виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів», № державної реєстрації НДР: 0114U000956.

Наукова новизна одержаних результатів. У представленій дисертаційній роботі вперше експериментально обґрунтовано доцільність застосування комбінованого фітозасобу «Панкрео-Плант», що містить стандартизовані екстракти семи лікарських рослин для терапії захворювань печінки різного генезу. Дисертанткою вперше розроблено спосіб моделювання експериментальної коморбідної патології «метаболічний синдром – цукровий діабет – гострий парацетамоловий гепатит».

За проведеними експериментальними дослідженнями дисертанткою встановлено, що фітозасіб «Панкрео-Плант» виявляє полімодальну дію, яка включає антиоксидантний, мембранопротекторний, протизапальний ефекти, здатність нормалізувати ліпідний, вуглеводний обмін та відновлювати функціональну активність печінки. На моделях гострого і підгострого гепатитів та за умов гострої ішемії-реперфузії печінки встановлено виражену протизапальну, антицитолітичну, антиоксидантну дію, здатність нормалізувати показники вуглеводного та ліпідного обміну. В умовах вивчення гострої токсичності встановлено, що «Панкрео-Плант» відносяться до V класу токсичності – «Практично нетоксичні речовини».

Практична значущість одержаних результатів. Дисертаційна робота Трутасової Л.М. є вагомим теоретичним підґрунтям для впровадження високоефективного фітозасобу полімодальної дії для терапії ХЗП різного генезу (токсичні, алкогольні, ішемічні, коморбідні) в медичну практику. Проведені дослідження обґрунтовують, що полімодальна гепатопротекторна дія та низька токсичність обумовлюють ефективність та безпечність фітозасобу при терапії захворювань печінки.

Фрагменти результатів дисертаційної роботи Л.М. Трутаєвої впроваджено у науково-педагогічний процес 3-х кафедр фармакологічного профілю різних медичних ЗВО України.

За даними представленої дисертаційної роботи отримано патент України на корисну модель №151983 (2022 р.) «Спосіб дослідження полімодальних за фармакологічним впливом лікарських засобів за умов експериментальної коморбідної патології».

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах, а також їх апробації. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 10 роботах, з яких 4 статті (у тому числі 3 роботи у фахових виданнях України та 1 – у закордонному виданні, що індексується науково-метричною базою Scopus), 1 патент на корисну модель та 5 тез доповідей. Дисертаційна робота апробована на вітчизняних та закордонних науково-практичних конференціях.

Аналіз дисертаційної роботи. Представлена дисертаційна робота структурована за класичним принципом та відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, відповідно Постанові Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

Робота викладена на 194 сторінках друкованого тексту, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляд літератури, огляду матеріалів та методів дослідження, 3 розділів експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 154 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 24 таблицями, 47 рисунками. Список використаних джерел містить 217 найменувань, з яких 25 кирилицею та 192 латиницею. Отже, структура та обсяг роботи відповідають вимогам МОН України.

У вступі викладено актуальність наукового напрямку, мета і завдання, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів та описано

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

В огляді літератури розглядається, як невирішена медико-соціальна проблема захворювань печінки є важким тягарем для системи охорони здоров'я України. В перших двох підрозділах автор висвітлює етіопатогенез захворювань печінки, особливості їх фармакотерапії та узагальнює інформацію щодо переваг та недоліків існуючих гепатопротекторів на фармацевтичному ринку України. У третьому підрозділі висвітлено вагому роль БАР лікарських рослин, а саме кореня лопуха великого, коріння оману, трави парила звичайного, деревію звичайного, квіток ромашки аптечної, коріння кульбаби лікарської, трави козлятника лікарського як перспективних гепатопротекторів при ураженнях печінки різного генезу. Наведені дані літератури обґрунтовують перспективність поєднання вищенаведених екстрактів рослин, щоб отримати ефективний комбінований засіб для застосування при терапії ХЗП. Саме такий склад представлений у фітозасобі Панкрео-Плант, який сьогодні випускає ПАТ «Червона зірка» Харків, Україна, як добавку дієтичну для нормалізації функціонування підшлункової залози та поліпшення процесів травлення.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертанткою представлена характеристика дослідного об'єкту та препаратів порівняння, описані використані у роботі методи відтворення експериментальних моделей та оцінки ефективності досліджуваного препарату. Автором використано наступні експериментальні моделі: карагенінового та зимозанового запалення, гострого тетрахлорметанового гепатиту, підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту, модель гострої ішемії-реперфузії печінки, моделювання коморбідного стану «метаболічний синдром – цукровий діабет – гострий парацетамоловий гепатит». Загалом застосовано фармакологічні, токсикологічні, біохімічні, гістологічні та статистичні методи досліджень. Всі представлені методи є адекватними поставленим завданням. У дисертації

використано 246 статевозрілих білих щурів, що є достатнім для отримання ґрунтовних результатів. Розділ також дає повну уяву про обсяг та послідовність експериментів.

У третьому розділі дисертації автор проводить скринінгові дослідження з пошуку оптимальної дози, вивчення протизапальної дії та токсикологічного профілю засобу Панкрео-плант. На моделі карагенінового запалення за результатами скринінгових досліджень автором встановлено потужну протизапальну активність засобу Панкрео-Плант та визначено оптимальну дозу 72 мг/кг. На моделі зимозанового набряку доведено, що Панкрео-Плант на першій годині експерименту достовірно перевищує ефективність препаратів порівняння: кверцетину та диклофенаку натрію. Автором показано відсутність летальності у щурів в ході вивчення гострої токсичності. При пероральному введенні досліджуваного фітозасобу Панкрео-Планту в максимальній дозі, яку можна було ввести – 10000 мг/кг, всі тварини вижили, що дозволило віднести препарат до V класу токсичності – «Практично нетоксичні речовини».

У четвертому розділі дисертаційної роботи проведено дослідження ефективності засобу Панкрео-Плант за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту і встановлено потужну гепатопротекторну дію засобу. Значною перевагою фітозасобу Панкрео-Плант перед препаратом порівняння силімарин встановлена його здатність відновлювати дисбаланс системи ПОЛ-АОС за динамікою показників ДК і ТБК-реактивів у тканинах печінки.

Автором встановлено, що за умов експериментального підгострого алкогольно-тетрахлорметанового гепатиту у щурів Панкрео-Плант на рівні препарату порівняння силімарину нормалізував інтегральні показники – вагу печінки, активність ферментів цитолізу АлАт та АсАТ. За здатністю нормалізувати процеси ПОЛ та відновлювати роботу ендогенної антиоксидантної системи Панкрео-Плант вірогідно перевищував силімарин. Гістологічні дослідження підтвердили, що фітозасіб Панкрео-Плант на 43%

знижував некроз гепатоцитів, на 28% – жирову дистрофію, тоді, як для препарату порівняння ця дія була на рівні 15% та 23%.

У п'ятому розділі дисертації представлено результати дослідження фармакологічної активності Панкрео-Плант на моделі гострої ішемії печінки. Встановлено, що за умов гострої ішемії-реперфузії печінки фітозасіб Панкрео-Плант чинить виражену антиоксидантну дію, яка виявляється у відновленні показників ТБК, ДК, нормалізації ферментативної та неферментативної ланки ендогенного антиоксидантного захисту (збільшення вмісту ВГ, активності каталази). Також автором встановлено, що Панкрео-Плант виявляє значну антицитолітичну дію, відновлює показники вуглеводного обміну та білоксинтетичну функцію печінки. За гепатопротекторною активністю Панкрео-Плант вірогідно перевищує ефективність гепатопротектору силімарину.

За умов експериментальної коморбідної патології «метаболічний синдром - цукровий діабет - гострий парацетамоловий гепатит» встановлено полімодальний фармакологічний вплив фітозасобу Панкрео-Плант на нормалізацію показників стану печінки, підшлункової залози, вуглеводного обміну. Досліджуваний препарат відновлював дисбаланс системи ПОЛ-АОС, чинив потужний нормалізуючий ефект на показники вуглеводного обміну і на відміну від препарату порівняння силімарину, нормалізував рівень глюкози, глікозильованого гемоглобіну та відновлював рівень триацилгліцеринів, що свідчить про нормалізацію процесів ліполізу. Загалом автором встановлено, що за умов коморбідної патології ефективність Панкрео-Планту вірогідно перевищила дію силімарину.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» автором проведено ґрунтовну систематизацію отриманих результатів, проведено кореляції з даними наукових джерел й обґрунтовано загальні висновки. Дисертантка продемонструвала глибокі знання у галузі лікування ХЗП, показала чітку логіку усього дослідження, окремо визначила роль коморбідних станів у пацієнтів, при одночасному ураженні печінки та підшлункової залози. Окремо

дисертантка обґрунтувала перспективність дослідження нового комбінованого фітозасобу із полімодальною дією. Узагальнила переваги Панкрео-Планту у порівнянні з кверцетином, диклофенаком та силімарином. Охарактеризувала антиоксидантну дію кожного з компонентів Панкрео-Планту і дала раціональні рекомендації щодо проведення поглиблених доклінічних та клінічних досліджень з метою впровадження його у клінічну практику, як лікарського засобу з гепатопротекторною дією.

Автором, сформульовані 7 висновків, які логічно випливають з одержаних результатів, науково обґрунтовані, відповідають завданням дослідження. Список використаних джерел охоплює 25 сторінок дисертації, який сформовано в порядку появи посилань в тексті та оформлених за встановленим стандартом. Рукопис завершується додатками, що містять список опублікованих праць за темою дисертації, апробацію результатів дисертації, патент на корисну модель та 3 акти впровадження.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано та узагальнено доступні дані сучасних літературних джерел з досліджуваної проблеми, сформульовано мету та завдання дослідження, виконано експериментальні дослідження дисертаційної роботи, проведено аналіз та статистичну обробку одержаних результатів, написано усі розділи дисертації та сформульовані висновки до них. Обговорення результатів досліджень проведено з науковим керівником. Гістологічні дослідження в роботі проведено за консультативної підтримки та під керівництвом старшого наукового співробітника навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету Лар'яновської Ю.Б.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження та пропозиції. Позитивно характеризуючи дисертаційну роботу Трутаєвої Людмили Миколаївни в цілому, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значущість, необхідно звернути увагу на деякі зауваження і пропозиції:

1. Хоча дисертаційна робота написана гарною українською мовою, але у тексті дисертації зустрічаються поодинокі друкарські та стилістичні помилки (стор. 3, 9, 28, 29, 37, 50, 83, 112, 117, 127, 132).
2. У розділі 4 в таблиці 4.7 при наведенні результатів напівкількісної оцінки виразності патологічних змін у паренхімі печінки щурів за умов підгострого етанол-тетрахлорметанового гепатиту автором помилково вказано в групі тварин, яких лікували препаратом порівняння силімарин напроти показника некрозу статистично значущі відмінності з показниками групи силімарину (стор. 87).
3. У розділі 5 у таблиці 5.1 при наведенні результатів впливу засобу Панкрео-Плант та препарату порівняння силімарину на летальність щурів із гострою ішемією печінки автором помилкового вказано, що в групі контрольної патології загинуло 5 тварин із 5-ти, хоча їх в даній групі було 10 і летальність склала 50% (стор. 118). Також до цієї таблиці доцільно навести примітки, що розшифровують статистично значущі відмінності між дослідними групами.
4. У розділі 5 при описанні результатів експериментальної коморбідної патології в таблиці 5.8 (стор. 128) наведено результати впливу препаратів на маркерні показники формування метаболічного синдрому та цукрового діабету. Одним з показників є рівень глікозильованого гемоглобіну у %, але описання результатів по даному показнику не наведено в тексті, хоча в таблиці відображено статистичні відмінності між різними групами тварин.

Усі зазначені зауваження не є суттєвими та не знижують наукової і практичної цінності представленої дисертації.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертантка відповіла на такі запитання:

1. Обґрунтуйте, будь ласка, які на сьогоднішній день в Україні переважають захворювання печінки та, з якими факторами це може бути пов'язано?

2. За отриманими результатами фітозасіб Панкрео-Плант є досить

перспективним засобом для профілактики та лікування уражень печінки. Наскільки доступною буде сировина для його виробництва та якою приблизно буде собівартість фітопрепарату порівняно з його препаратом порівняння – силімарином?

Висновок. Дисертаційна робота Л. М. Тругасової є завершеною науково-дослідною роботою і свідчить про те, що дисертантка сформована як науковець. У роботі наведено теоретичне та експериментальне вирішення актуальної наукової задачі, що полягає в оптимізації лікування захворювань печінки різного генезу, включаючи коморбідний стан «метаболічний синдром – цукровий діабет 2 типу – лікарський гепатит».

За актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, практичною значущістю, новизною, рівнем впровадження одержаних результатів, дисертаційна робота Тругасової Людмили Миколаївни «Вивчення гепатопротекторної дії полікомпонентного засобу Панкрео-Плант за умов патології печінки різного генезу» повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44, від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертант заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент,

професор кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу

Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук, професор

Оксана ТКАЧОВА

Підпис професора Ткачової О. І. засвідчує:

Ткачова Оксана Іванівна

О. І. Ткачова



Оксана Ткачова

Оксана Ткачова