

РЕЦЕНЗІЯ

на матеріали дисертаційної роботи

Артемової Катерини Олегівни

«Обґрунтування доцільності застосування сухого екстракту з пагонів верби сахалінської в якості венотропного засобу»,

яку подано до спеціалізованої Вченої ради ДФ 64.605.075ДФ при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України, що утворена наказом МОН України від 22 грудня 2023 р. № 116-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. Варикозна хвороба (ВХ) – широко поширена патологія судин у розвинених країнах. За даними статистики, ознаки ВХ виявляються у 89 % жінок та 65 % чоловіків. З них 25 % населення потребує невідкладного лікування. В Україні на ВХ страждає 15-17% населення в цілому. Відсутність адекватної терапії призводить до незворотних змін у венах. В результаті розвивається хронічна венозна недостатність, яка може ускладнюватися тромбофлебітом, трофічними виразками, кровотечами, приєднанням інфекційного процесу та ін..

На даний час найсучаснішими методами лікування ВХ вен є радіочастотна абляція, ендовенозна лазерна коагуляція, пінна склеротерапія та ін., що є економічно затратними методами лікування. Тому, пацієнти обирають консервативне лікування за допомогою місцевих препаратів: гепаринова мазь, гепатромбин, троксевазин та ін. Однак, при застосуванні зовнішніх синтетичних препаратів є ризики розвитку побічних реакцій (свербіж та почервоніння шкіри, висипання, кровотеча та ін.).

У практичній медицині добре себе зарекомендувала фітотерапія. Характерне для рослин багатство хімічного складу визначає полівалентність

фармакологічних властивостей і доцільність призначення. Низька токсичність більшості лікарських рослин дозволяє призначати їх довгими курсами (місяці, роки). При хронічних хворобах, фітотерапія це реальна ефективність і високий ступінь безпеки.

Верба сахалінська є поширеним видом роду *Salix L.* в Україні. Вона має багатий хімічний склад (саліцилати, дубильні речовини, глікозиди, пектини, мінеральні елементи, алкалоїди, аскорбінова кислота та ін) та її використання у народній медицині дозволяє припустити, що верба може бути потенційною рослинною сировиною для отримання лікарських засобів різної спрямованості, у т.ч. як венотропного засобу. Тому, вітчизняними науковцями був отриманий сухий екстракт пагонів верби сахалінської *Salix Sachalinensis F. Schmidt (СЕПВС)* з метою лікування ВХ, який відповідає сучасним вимогам ефективності та безпеки, впливає на більший спектр венозних порушень, та є доступним для широкого кола споживачів. Саме вивченню ефективності та токсичності венотропного засобу на основі СЕПВС присвячена дисертація Артемової Катерини Олегівни.

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

Дисертаційна робота Артемової К.О. виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956).

Наукова новизна одержаних результатів. За проведеними експериментальними дослідженнями дисертанткою на етапі скринінгового дослідження вперше визначено умовно-терапевтичну дозу для сухого екстракту пагонів верби сахалінської досліджено та спектр фармакологічної дії сухого екстракту пагонів верби сахалінської. Експериментально встановлена протизапальна, мембраностабілізуюча, антикоагулянтна, анальгетична, венопротекторна дія та обґрунтована доцільність застосування СЕПВС, як венотропного засобу.

Поглиблено вивчена венопротекторна дія СЕПВС при венозному застої у хвості щурів. Також досліджені специфічні активності СЕПВС (гематологічні, коагуляційні, антиагрегатні) на моделі експериментального тромбофлебіту у кролів.

Проведені токсикологічні дослідження та визначено, що зазначений СЕПВС належить до категорії малотоксичі речовини.

Практична значущість одержаних результатів. Дисертаційна робота Артемової К.О. є теоретичним та експериментальним обґрунтуванням для створення нових венотропних засобів рослинного походження для лікування ВХ. Досліджена протизапальна, анальгетична, мембраностабілізуюча та антикоагулянтна активність, що сприятиме оптимізації комплексної фармакотерапії.

За даними дисертаційної роботи отримано патент України №150463 на корисну модель «Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з мембраностабілізуючою та венотропною дією» (№ патентової заявки U 2021 03702).

Результати вивчення фармакологічної активності рослинного екстракту одержаного з пагонів верби сахалінської як венотропного засобу впроваджено в промислове виробництво на Хіміко-фармацевтичному заводі «Червона зірка» (акт впровадження від 27.02.2023 р.) та у науково-педагогічний процес 9-х кафедр фармацевтичного профілю різних ЗВО України.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах, а також їх апробації. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 17 роботах, з яких 4 статей (у тому числі 3 роботи у фахових виданнях України та 1 – у закордонному виданні, одна з яких індексується науково-метричною базою Scopus), 1 патент на корисну модель та 12 тез доповідей. Дисертаційна робота апробована на вітчизняних та закордонних науково-практичних конференціях.

Аналіз дисертаційної роботи. 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 180 сторінках друкованого тексту, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду 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 122 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 18 таблицями, 11 рисунками та 1 схемою. Список використаних джерел містить 204 найменування, з яких 100 кирилицею та 104 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.

У першому розділі, де наведені дані літературних джерел, дисертант приділяє увагу сучасним уявленням про патогенез судинної патології нижніх кінцівок. В наступному підрозділі визначає роль флеботропних засобів у лікуванні варикозної хвороби. У третьому підрозділі перелічені перспективи створення нового венотонічного засобу на основі сухого екстракту пагонів верби сахалінської. Наведені дані обґрунтовують доцільність подальших наукових розробок щодо створення нових венопротекторних з даної рослини.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» 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, гістамінового та зимозанового запалення, термічного подразнення кінцівок у тесті «Гаряча пластина», хімічного подразнення «Оцтовокислі корчі», ад'ювантного артрити.

В ході дослідження були використані фармакологічні, гематологічні, коагулологічні, біохімічні, гістологічні, токсикологічні та статистичні методи досліджень. Дисертантом були обрані методи, адекватні поставленим задачам.

У третьому розділі дисертації дисертант проводить скринінгові дослідження з пошуку оптимальної умовно-терапевтичної дози за антикоагулянтною, мембраностабілізуючою, аналгетичною та протизапальною дією. В результаті проведених досліджень для СЕПВС обрано умовно-терапевтичну дозу 30 мг/кг. Відмічено, що протизапальна активність СЕПВС на моделі зимозанового запалення була на рівні препарату порівняння та механізм протизапальної дії досліджуваного екстракту пов'язаний із пригніченням активності 5-ліпоксигенази.

На моделі венозного застою показано, що СЕПВС у лікувально-профілактичному режимі виявляє протинабрякову, протизапальну, венопротекторну дію та за вираженістю не поступається за рівнем активності препарату порівняння «Ескувіту».

У четвертому розділі дисертаційної роботи наведені дослідження СЕПВС на моделі експериментального тромбофлебіту у кролів. Встановлено протизапальна, антитромботична, антиагрегантна дія екстракту. Гістологічно підтверджено, що застосування СЕПВС запобігало виникненню тромбів, сприяло тромболізису, перешкоджало руйнуванню судинної стінки, зменшував дегенеративні зміни та запальну реакцію у тканинах.

У п'ятому розділі дисертації представлено результати токсикологічних дослідження гострої токсичності СЕПВС при внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам свідчать про відсутність токсичного впливу екстракту та згідно з класифікацією речовин за токсичною дією належить до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). Також, відмічено, що СЕПВС у терапевтичній дозі не має ульцерогенної дії.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» послідовно відображає задачі роботи та отримані експериментальні дані. Дисертант аналізує отримані експериментальні дані, підтверджує їх посиленнями на сучасні дослідження у цьому напрямку. Цей розділ засвідчує глибину знань автора з даного наукового напрямку та вміння аналізувати і оцінювати отримані результати в умовах співставлення з даними літератури.

Автором сформульовано 9 висновків, які логічно випливають з одержаних результатів, науково обґрунтовані, відповідають завданням дослідження. Список використаних джерел охоплює 20 сторінок дисертації та оформлений за встановленим стандартом. У додатках наведено список опублікованих праць за темою дисертації, апробацію результатів дисертації, патент на корисну модель та 9 актів впровадження.

Особистий внесок здобувача. Здобувачкою разом із науковими керівниками визначено мету, завдання та методологію досліджень. Дисертантом самостійно проаналізовано та узагальнено доступні дані літератури проблеми фармакотерапії ВХ, виконано експериментальні дослідження, проведено аналіз та статистичну обробку одержаних результатів, написано усі розділи дисертації та сформульовані висновки до них. Гістологічні дослідження в роботі проведено за консультативної підтримки та під керівництвом старшого наукового співробітника ННПФ Національного фармацевтичного університету Лар'яновської Ю.Б.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження та пропозиції. Відзначаючи актуальність, наукову та практичну значущість дисертаційної роботи Артемової К.О. необхідно висловити деякі зауваження:

1. У тексті дисертації зустрічаються поодинокі друкарські та орфографічні помилки (стор. 45, 59, 60, 62, 65, 71, 76, 80, 117, 120).
2. Інколи по тексту дисертації відсутнє посилання (стр. 39, 43, 51, 55, 83, 101)
3. Зустрічаються поодинокі стилістичні помилки (стор. 104, 108, 129). Наприклад, підрозділ 1.2 «...У наслідок фармацевтичного ефекту... ..», краще «...фармакологічного ефекту...», підрозділ 1.3 «..поодинокі флеботропні препарати..» краще «...обмежену кількість ...»
4. Поручена послідовність використання аббревіатури (стр. 50). Наприклад, «...БАР..., а потім ...біологічно активні речовини...», ННПФ (стр. 27, 60)
5. Таблиця 3.4, рис. 4.4, 4.6 оформлені не за вимогами. Таблиця 3.6 йде після висновків. У примітках до таблиці 4.5 наведена достовірність відносно АСК, хоча в таблиці вона відсутня.
6. Висновок 5 містить тільки перелік фармакологічної дії без уточнюючих показників. Краще було доповнити найбільш вагомими показниками.

Наведені зауваження *не знижують наукової і практичної цінності представленої дисертації.*

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

1. Ви проводили скринінгові дослідження СЕПВС за 4 активностями: антикоагулянтною, протизапальною, мембраностабілізуючою, аналгетичною. Чому Ви обрали такий спектр активностей? Яка активність є важливішою для лікування захворювань венозної системи нижніх кінцівок?
2. Ви досліджували вплив СЕПВС на гемостаз. За Вашими результатами досліджень даний сухий екстракт переважно впливає на первинний або вторинний гемостаз та які показники це підтверджують? У подальших клінічних дослідженнях Ви будете рекомендувати СЕПВС як антиагрегантний, антикоагулянтний чи фібрінолітичний засіб?

Висновок. На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Артемової Катерини Олегівни є завершеною та самостійною науковою роботою. Наведено теоретичне та експериментальне вирішення актуальної задачі, що полягає в дослідженні антикоагулянтної, венопротекторної, протизапальної, аналгетичної активності. Отримано нові науково обґрунтовані експериментальні результати, які є підґрунтям для подальшого доклінічного дослідження СЕПВС з метою фармацевтичної розробки вітчизняного флеботропного препарату.

За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем упровадження одержаних результатів, науковою новизною та практичною значимістю, дисертаційна робота Артемової Катерини Олегівни «Обґрунтування доцільності застосування сухого екстракту з пагонів верби сахалінської в якості венотропного засобу» 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 її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент,

професор ЗВО кафедри фармакології та фармакотерапії

Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук, професор

Ярослава БУТКО

Підпис професора Бутко Я.О. засвідчую.

Олівія Давидівна



О. І. Дверницька