

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора, завідувачки кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету Єрмоленко Тамари Іванівни на матеріали дисертаційної роботи Дембіцької Еліни Сергіївни «Дослідження антиалергічних та імуномодулюючих властивостей комбінованого рослинного засобу Десенфіт», яку подано до спеціалізованої Вченої ради ДФ 64.605.086 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України, що утворена наказом від 03.04.2024 р. № 28-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»

Актуальність обраної теми. Алергічні захворювання є актуальною проблемою практичної охорони здоров'я і в останнє десятиріччя привертають все більш пильну увагу лікарів різних спеціальностей. В останні роки алергічні захворювання остаточно перетворилися на глобальну медико-соціальну проблему, оскільки від них страждають до 30–40 % населення різних країн світу. Для цієї патології також характерні постійні темпи зростання захворюваності, більш тяжкий клінічний перебіг, труднощі діагностики, лікування та профілактики більшості алергічних захворювань. Крім цього, важливим є те, що рівень розповсюдженості алергічних захворювань характеризує імунітет населення, насамперед, схильність до формування гіперчутливих реакцій, по-друге вплив кліматичних, виробничих та інших факторів на людей.

Другим доводом є економічні проблеми, що пов'язані з алергічним захворюваннями, складають суттєвий економічний тягар. Якщо застосувати економічний аналіз, існує низка факторів, що обумовлює значні прямі і непрямі витрати пов'язані з алергічними захворюваннями: значна розповсюдженість захворювань, несвоєчасне їх виявлення, труднощі та помилки в лікуванні, численні ускладнення. Витрати які йдуть на лікування алергічних захворювань оплачуються також опосередковано здоров'ям хворих, і такі збитки можна вирахувати через втрачений прибуток за рахунок тимчасової і стійкої непрацездатності або смерті хворого.

Вище наведене створює передумови для покращення надання спеціалізованої медичної допомоги населенню, зокрема специфічної імунотерапії і фармакотерапії алергічних захворювань.

Постійно розробляються і впроваджуються в практику нові препарати, удосконалюються їх форми. Все більш високі вимоги пред'являються до їх ефективності та безпеки, зручності застосування. Однак, незважаючи на всі досягнення, досі зберігаються високі показники частоти загострень алергічних захворювань і в тому числі ускладнення від застосування лікарських препаратів у вигляді реакцій гіперчутливості I типу.

Тому цікавим і перспективним напрямком в пошуку і створенні лікарських засобів є напрямок розробки препарату рослинного походження. Який володів би протиалергійною активністю і одночасно позитивно впливав на імунологічні показники. Що є перспективним напрямком вирішення проблем в лікуванні, оптимізації терапії алергічних захворювань, та покращенню якості життя хворих.

Оцінюючи зміст дисертаційного дослідження, варто зазначити, що його тема має актуальний характер в профілактиці і лікуванні алергічних захворювань.

З цією метою, дослідження Дембіцької Еліни Сергіївни, які пов'язані з вивчення фармакологічних властивостей комбінованого рослинного препарату Десенфіт, що складається з екстрактів трави череди, квітів календули, листя та квітів глоду, як перспективного засобу в лікуванні алергічних захворювань, є актуальними і сучасними та як ті, що мають практичну значимість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами робота виконана за планом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0103U000478), в якій дисертантка є співвиконавицею.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Автором роботи Дембіцькою Е.С. використано цілісний підхід до вирішення актуального завдання по вивченню основних механізмів реалізації протиалергічної дії комбінованого рослинного засобу Десенфіт на експериментальних моделях алергічних захворювань. Фармакологічні дослідження проведені відповідно до методичних рекомендацій з доклінічного дослідження лікарських засобів та у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих Європейської конвенції та Законом України №249 від 01.03.2012 р., що засвідчено висновком комісії з біоетики НФаУ.

Методологічний підхід, що обрано при виконанні роботи, слід вважати оптимальним для розв'язування мети та завдань дослідження. Автором вдало розроблено алгоритм дослідження з використанням відповідних до мети та задач дослідження чутливих, адекватних моделей та методів дослідження за достатньо інформативними показниками, що складає підґрунтя достовірності наукових положень, трактувань, висновків дисертаційного дослідження. Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, оскільки аналіз отриманих результатів здійснювався методами статистики.

Наукова новизна отриманих результатів

Кожна діюча біологічно активна речовина у складі комбінованого рослинного препарату робить внесок у загальний цільовий терапевтичний ефект протиалергічної дії і комбінація зберігає позитивне співвідношення «користь-ефективність», «користь-ризик».

Автором вперше скринінговими дослідженнями отримано нові данні щодо вибору оптимального співвідношення стандартизованих екстрактів трави череди трироздільної, квітів нагідків, листя та квітів глоду та обрано ефективну дозу засобу Десенфіт, яка становить 30 мг/кг за антиексудативною активністю на моделі гістамінового запалення.

Вперше встановлена спроможність Десенфіту позитивно впливати на ускладнення, які виникали за умов індукції антибіотиком на моделі антибіотик-асоційованих ускладнень.

Вперше автором роботи доведено протиалергічна та імуномодуюча дія Десенфіту на моделі експериментальної анафілаксії із бронхоспазмом, що вірогідно нормалізував показники імунної системи. Ефективність досліджуваного засобу на стан бронхів підтверджено гістологічними дослідженнями. Підтверджена антиоксидантна дія Десенфіту, яка перевищувала ефективність препаратів порівняння дезлоратадину та тесаліну.

На моделі алергічного контактного дерматиту автором вперше встановлено позитивний вплив засобу на клінічні прояви АКД за вірогідним зниженням у 1,5-2,5 рази ($p < 0,01$) шкірних проявів алергії, відносно групи контрольної патології. Також здатність досліджуваного засобу нормалізувати показники імунної системи (загальний IgE, ЦК), збільшувати фагоцитарний індекс відносно груп інтактного контролю (на 30%) та контрольної патології т(на 23%), що свідчить про активацію неспецифічної ланки імунної системи біологічно активними речовинами лікарських рослин, що входять до складу комбінованого досліджуваного засобу.

Антиалергічну дію Десенфіту авторкою роботи підтверджено результатами гістологічних досліджень шкіри.

Наукова новизна дисертаційного дослідження підтверджена патентом України на винахід № 26141 (17.08.2022, Бюл. № 33) та патентом України на корисну модель №149399 (17.11.2021. Бюл. №46).

Практичне значення отриманих результатів

Вдало визначено практичне значення одержаних результатів. На основі одержаних даних автором обґрунтовано наявність полімодальної фармакологічної активності комбінованого рослинного засобу Десенфіт на експериментальних моделях відповідно до поставлених завдань.

Результати дослідження дисертаційної роботи з вивчення антиалергічних та імуномодуючих властивостей комбінованого рослинного засобу Десенфіт будуть впроваджені в промислове виробництво на ПАТ Хіміко – фармацевтичний завод «Червона зірка» (акт впровадження від 08 січня 2024 року).

Окремі результати дисертаційної роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедр вищих навчальних закладів.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Спільно з науковим керівником було обрано вибір напрямку роботи, сформовані мета, задачі дисертаційної роботи та розроблені методичні підходи проведення експериментальних досліджень. Автором виконано інформаційно-патентний пошук за темою дисертації, проаналізовано та узагальнено дані сучасних літературних джерел з досліджуваної проблеми. Використані в дисертаційному дослідженні ідеї і положення науковців мають відповідне посилання і використання з метою підкріплення ідей автора.

Дисертантка особисто виконала переважну більшість експериментальної роботи, самостійно провела аналіз та статистичну обробку отриманих результатів. Особисто написано всі розділи дисертаційної роботи, оформлення, формулювання висновків, проведено дисертанткою.

Гістологічні дослідження проведено за консультативної підтримки та під керівництвом ст. н. с. ННПФ НФаУ Лар'яновської Ю.Б.

Основний зміст дисертації та його структура

Дисертаційна робота Дембіцької Е. С. за темою «Дослідження антиалергічних та імуномодуючих властивостей комбінованого рослинного засобу Десенфіт» викладена на 197 сторінках 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, висновків, переліку літератури з 200 літературних посилань, зокрема 27 – кирилицею та 173 –

латиницею, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 161 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 21 таблицями та 45 рисунками.

Вступна частина написана автором повноцінно і включає всі складові передбачені вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Де авторка розкриває актуальність вибраної теми та обґрунтовує доцільність проведення досліджень, чітко і конкретно сформульовано мету, завдання дослідження викладено логічно і послідовно.

У першому розділі «Доцільність розробки нових антиалергічних засобів рослинного походження» автором проаналізовано етіопатогенетичні чинники алергічних захворювань. Стан наукового дослідження проблематики на сьогодні включає не лише раніше відомі чинники, такі як фактори зовнішнього середовища, нераціональне застосування ліків, куріння, збільшення алергенів, але й генетичні, епігенетичні, і навіть порушення кишкової мікробіоти. Розглянуто аспекти фармакотерапії алергічних захворювань та проаналізовано фармацевтичний ринок України на наявність протиалергічних препаратів вітчизняного та закордонного виробництва та проведено аналіз їх фармакологічного профілю. Звертаючи увагу на те, що в медицині приділяється увага використанню ефективних і в той же час безпечним препаратом, інтерес використання фітопрепаратів в лікуванні алергічних станів зможе надати нові можливості в вирішенні проблеми створення комбінованих рослинних препаратів. Які, завдяки складному хімічному складу мали одночасний вплив на різні ланки патогенезу алергічних захворювань та відновлювати порушені функції імунної відповіді. Автором проаналізовано препарати рослинного походження з протиалергічною дією на фармацевтичному ринку країни, і це виявився один лікарський засіб закордонного виробництва – тесалін, та 7 дієтичних добавок, які рекомендують як засоби з протиалергічною активністю.

Автором у розділі надана біохімічна характеристика та наявна фармакологічна дія рослин які входять до складу нового комбінованого засобу Десенфіт, що свідчить про перспективність вивчення їх фармакотерапевтичних властивостей при гіперактивних станах, сенсibilізованого організму.

Все вище наведене, відповідає темі дисертації і визначає актуальність та доцільність проведення досліджень.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» надано опис предмету та методів дослідження, алгоритм проведення дослідження.

У якості референс препаратів використовувались лікарські препарати: тесалін, дезлоратадин, лінкоміцин, лотарді та надана інформація стосовно їх групової належності, доз у перерахунку на тварини, та виробників.

З метою порівняльної оцінки фармакологічної дії досліджуваних засобів і верифікації інтенсивності патологічного процесу на моделях проведено гістологічне дослідження.

Автором було використано параметричні та непараметричні статистичні методи. Результати досліджень оброблялись за допомогою програми «Statistica 6.0 for Windows».

Дисертантом було застосовано достатній набір сучасних методів та досліджувалися біохімічні показники, які дали можливість розкрити тему дисертації та отримати ґрунтовні результати.

У розділі 3 «Скринінгові дослідження з пошуку оптимального складу та доз нового засобу Десенфіт, визначення його активності за умов антибіотик-асоційованих ускладнень та встановлення показника гострої токсичності» відповідно до поставлених задач автором проведено скринінг серед трьох зразків комбінованого засобу з різним співвідношенням рослинних екстрактів трави череди, квітів календули, листя та квітів глоду, та визначено найбільш активний зразок за протинабряковою активністю на моделі гістамінового набряку лап у тварин. Більш активним виявлено зразок №2, та обрано оптимальну дозу для подальшого вивчення – 30 мг/кг, який отримав умовну назву Десенфіт.

За результатами проведеного дослідження *in vitro* Десенфіт стабілізував мембрани тучних клітин, знижуючи виділення гістаміну, перевищуючи активність препаратів порівняння.

Авторка встановила антитоксичну дію Десенфіту за нормалізацією маси тіла тварин, відновленням показників функціональної активності ЦНС та антиалергічну дію, за достовірно значущим зниженням у 1,7 рази ($p < 0,01$) циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові. За всіма досліджуваними показниками новий засіб Десенфіт вірогідно перевищував ефективність препарату порівняння тесаліну.

Проведення токсикологічного дослідження, як правило, є необхідним дослідженням безпеки лікарського засобу що вивчається. Отримані авторкою результати дозволяють віднести Десенфіт до V класу токсичності (практично нетоксична речовина) за класифікацією К.К. Сидорова, без загальнотоксичного впливу на тварини.

Значною науковою новизною визначається **Розділ 4 «Дослідження ефективності антиалергічного засобу Десенфіт за умов анафілактичного шоку з бронхоспазмом»** у якому досліджується наявність протиалергічної дії Десенфіту на моделі експериментальної алергічною реакцією анафілаксія з бронхоспазмом у мурчаків з достовірною нормалізацією клінічних показників.

Автором доведена наявність імуномодулюючої та антиоксидантної активності у новому засобу Десенфіту, який в значній мірі перешкодив спазму бронхів, бронхіол та судин, зменшував лімфоцитарну реакцію респіраторного відділу легеневої тканини у більшості мурчаків, що позитивно впливало на її морфологічний стан.

Алергічний контактний дерматит (АКД) у загальній структурі алергічної захворюваності населення займає значний відсоток що також потребує уваги в лікуванні. Основне направлення в лікуванні якого, відновлення захисного бар'єру шкіри та усунення найбільш вираженого симптому – свербіння – за допомогою антигістамінних засобів. Основні дослідження з даної проблеми визначаються у **Розділі 5 «Дослідження фармакологічного впливу засобу десенфіт за умов алергічного контактного дерматиту у мурчаків»**. У цьому розділі автором достовірно доведено, що Десенфіт на 7-у та 11-у добу спостереження вірогідно різниці за впливом на шкірні прояви експериментального алергодерматозу Десенфіт та дезлоратадин не мали. Ймовірно за рахунок синергізму комбінація біологічно активних сполук, яка входить до складу рослинних екстрактів засобу Десенфіт чинили значний вплив за зниженням алергічних проявів запалення та набряку та статистично значуще перевищували ефективність препарату порівняння тесалін.

Результати досліджень показують, що Десенфіт активує неспецифічні ланки імунної системи, підвищуючи фагоцитарний індекс на 30 % відносно групи інтактного контролю та на 23 % відносно контрольної патології, препарати порівняння дезлоратадин та тесалін поступалися за імунотропною активністю досліджуваному засобу.

Дослідження останнього часу висвітлюють значну роль саме інтенсифікації процесів вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у механізмах розвитку клінічних, біохімічних, імунологічних та морфофункціональних змін на тлі алергічного контактного дерматиту. Тому визначення здатності Десенфіту впливати на систему ПОЛ-АОС при алергічному контактному дерматиті, є логічним і аргументованим в проведенні дослідження. Десенфіт у порівнянні з дезлоратадином та тесаліном відновлював роботу ендогенної системи антиоксидантного захисту, як її ферментативної ланки так і неферментативної, відповідно вміст ВГ збільшився на 137%, активність каталази на 113% відносно контрольної патології.

За здатністю нормалізувати кількість лейкоцитів, Десенфіт вірогідно перевищував активність дезлоратадину, але поступався йому за зниженням еозинофілів, проте вірогідно перевищував антиалергічну дію тесаліну за заданістю знижувати вміст еозинофілів.

З метою підтвердження антиалергічної дії засобу Десенфіт було проведено гістологічне дослідження шкіри тварин, результатами яких автор обґрунтовує та підтверджує, що Десенфіт сприяв помітному зменшенню ознак алергічного контактного дерматиту у тварин, а саме – перешкоджав формуванню патологічних змін у епідермісі, характерних для алергічного контактного дерматиту, сприяв зниженню запальної реакції у дермі, запобігав проявам спазму капілярної мережі.

Таким чином, оцінюючи отримані результати експериментального дослідження, автором доведена значна протиалергічна дія нової комбінації рослинних екстрактів під умовною назвою Десенфіт, яка складається з полімодальної фармакологічної активності, що обумовлено вірогідно біологічно активними сполуками рослинних екстрактів.

Усі три розділи власних досліджень Дембіцької Е.С., відповідно до науково дослідних завдань, розкривають важливі аспекти обраної теми і змістовно їх наповнюють. Усі розділи дисертації органічно взаємопов'язані та мають логіку викладеного матеріалу. У розділі **«Аналіз та узагальнення результатів»** дисертанткою надано науково ґрунтовний аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження у порівнянні з референс-препаратами. Логічно підбивається підсумок проведеної роботи, обґрунтовуються висновки відповідно до поставлених задач дослідження, дисертація носить завершений характер.

Робота завершується 7 висновками, які вдало сформульовані і відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Список літературних джерел оформлений згідно з вимогами і відображає широке опрацювання дисертантом даних наукової літератури.

Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях

Основні положення і висновки дисертаційного дослідження викладені здобувачем у достатній кількості наукових публікацій та апробовані на науково-практичних конференціях різних рівнів.

Відаючи належне здобуткам дисертаційного дослідження Дембіцької Е.С. до здобувача є питання, на які б хотілося отримати більш уточнюючу інформацію.

1. За умов експериментального анафілактичного шоку з бронхообструктивним синдромом у мурчаків Десенфіт виявив позитивний вплив на циркуляторні порушення та порушення дихання. Через який час почали проявлятися позитивні зміни Десенфіту та препарату порівняння дезлоратадину. Чи можливе застосування досліджуваного засобу при анафілактичному шоці та

бронхообструктивному синдрому, враховуючі важкість патологічного стану і фармакокінетику засобів для перорального застосування в практичній медицині.

2. В практичному значенні дисертаційної роботи зазначено, що Десенфіт буде впроваджено в промислове виробництво на ПАТ Хіміко – фармацевтичному заводі «Червона зірка» (акт впровадження від 08 січня 2024 року). Питання – у якості лікарського засобу, чи дієтичної добавки? Розроблена інструкція для його застосування?

Висновок

Дисертаційна робота Дембіцької Еліни Сергіївни на тему: «Дослідження антиалергічних та імуномодулюючих властивостей комбінованого рослинного засобу Десенфіт», є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою.

Дисертаційне дослідження містить науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати, характеризуються єдністю змісту, що в сукупності надають суттєвий потенціал вирішення проблеми створення лікарських засобів на основі рослинної сировини, що дозволить використовувати їх безпечно тривалими курсами, знизити прояв побічних ефектів та підвищити ефективність лікування алергічних захворювань і являє собою перспективний напрямок сучасної фармакології.

За актуальністю проблеми, новизною, практичною значущістю, обсягом, рівнем впровадження одержаних результатів дисертаційна робота Дембіцької Еліни Сергіївни на тему: «Дослідження антиалергічних та імуномодулюючих властивостей комбінованого рослинного засобу Десенфіт» відповідає вимогам Постанови КМ України №44 «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження доктора філософії» від 12.01.2022 р., а дисертант заслуговує на присудження йому ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри фармакології та медичної рецептури
Харківського національного медичного університету МОЗ України,
доктор фармацевтичних наук,
професор

Т. І. Єрмоленко

