

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, завідувача кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Марчишин Світлани Михайлівни на дисертаційну роботу Дембіцької Еліни Сергіївни «Дослідження антиалергічних та імуномодулюючих властивостей комбінованого рослинного засобу Десенфіт», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.086 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України, що утворена наказом Національного фармацевтичного університету від 03.04.2024 р. № 28-Адм., для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

**Актуальність обраної теми дисертації.** Сьогодні алергічні захворювання – найпоширеніша патологія на Землі, адже на неї страждає кожен шостий мешканець земної кулі. Проблема алергічних захворювань є дуже багатогранною, оскільки вони суттєво погіршують якість життя пацієнтів.

ВООЗ оголосила алергію хворобою XXI століття, яка за поширеністю займає четверте місце в світі, поступаючись серцево-судинним захворюванням, новоутворенням і травмам. Сьогодні алергію вважають хворобою цивілізації.

Значна поширеність алергічних захворювань створює умови для бурхливого розвитку такої галузі фармації, як розробка та дослідження протиалергічних препаратів.

За даними українських фармакологів, загальна кількість протиалергічних препаратів для системного застосування на українському фармацевтичному ринку становить 15 міжнародних непатентованих найменувань (81 торгова назва, з яких 20 вітчизняного, 61 зарубіжного виробництва), що свідчить про перенасиченість українського ринку імпортованими препаратами, в основному синтетичного походження. Синтетичні антигістаміні препарати мають ряд недоліків – одні з них чинять негативну дію на когнітивну функцію пацієнта,

викликаючи сонливість; інші здатні провокувати розвиток серцевих аритмій, і для деяких пацієнтів є гепатотоксичними.

Перспективним напрямком вирішення цього питання є розробка та впровадження в медичну практику з метою лікування алергічних захворювань препаратів рослинного походження, асортимент яких на фармацевтичному ринку як України, так і світу, є дуже обмеженим.

Інтерес представляє фітозасіб «Десенфіт», до складу якої входить стандартизована лікарська сировина – череди трироздільної трава, нагідок квітки, глоду листя та квітки.

У зв'язку з вищезазначеним, робота Дембіцької Еліни Сергіївни, метою якої є теоретичний аналіз та експериментальне обґрунтування доцільності застосування комбінованого фітозасобу «Десенфіт» для терапії алергічних захворювань, є актуальною та має науково-практичне значення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертація виконана за планом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956). Автор є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи

#### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і результатів.**

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні з використанням достатнього обсягу даних експериментальних досліджень. Використані у роботі методи є адекватними поставленим завданням. Дисертація є логічною і аргументованою завершеною науковою працею, виконана з використанням сучасних методів досліджень. Висновки аргументовані, логічно витікають із наданих матеріалів, містять вагомі елементи новизни та мають науково-практичне значення. Отримані дисертантом результати достатньо оприлюднені в матеріалах наукових форумів та в наукових виданнях.

Матеріал, наведений у дисертаційній роботі Дембіцької Еліни Сергіївни, має наукову новизну і є перспективним для впровадження у практичну медицину і фармацію.

## **Наукова новизна одержаних результатів.**

У дисертаційній роботі теоретичного обґрунтовано та експериментально показано доцільність вивчення оригінального комплексного фітозасобу «Десенфіт» для терапії алергічних захворювань.

Автором проведено скринінгові дослідження із пошуку оптимального складу досліджуваної композиції рослинних екстрактів череди трироздільної трави, нагідок квіток, глоду листя та квіток і на моделі ексудативного гістамінового запалення встановлено ефективну дозу, при якій проявлялася його антиексудативна активність – 30 мг/кг. Досліджувану композицію рослинних екстрактів було названо «Десенфіт».

Вивчено гостру токсичність фітозасобу «Десенфіт». Встановлено, що досліджуваний засіб можна віднести за класифікацією К. К. Сидорова до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини».

Досліджено антиалергічну активність досліджуваного засобу з використанням методики дегрануляції мастоцитів та на моделі антибіотико-асоційованих ускладнень у щурів.

Наступні етапи фармакологічного дослідження були спрямовані автором на вивчення специфічної антиалергічної та імуномодулюючої дії засобу «Десенфіт».

За умов експериментального анафілактичного шоку з бронхоспазмом автором встановлена і доведена антиалергічна та імуномодулююча дія «Десенфіту», яка проявляється у його здатності вірогідно нормалізувати показники імунної системи (загальний IgE, кількість дегранульованих клітин, ЦК).

Доведена антиоксидантна активність «Десенфіту» у порівнянні з референс-препаратами «Дезлоратадин» і «Тесалін», де показано значні переваги досліджуваного засобу.

Дисертантом вивчено ефективність досліджуваного фітозасобу на клінічні показники у мурчаків із експериментальним контактним дерматитом і його вплив на зміну імунологічних показників та балансу ПОЛ-АОС. Встановлено потужну антиалергічну та імуномодулюючу активність

«Десенфіту» за умов алергічного контактного дерматиту, що проявлялася здатністю фітозасобу достовірно нормалізувати показники імунної системи (загальний IgE, ЦК). Важливою перевагою «Десенфіту» перед препаратами порівняння була його здатність збільшувати фагоцитарний індекс відносно групи інтактного контролю та групи контрольної патології, що свідчить про активацію неспецифічної ланки імунної системи біологічно активними речовинами лікарських рослин, що входять до складу досліджуваного засобу.

На даних моделях також підтверджена антиоксидантна дія «Десенфіту», яка достовірно перевищувала ефективність препаратів порівняння.

Антиалергічна дія нового засобу підтверджена гістологічними дослідженнями шкіри.

Дисертантом доведено, що на моделях експериментальних алергічних захворювань фізасіб «Десенфіт» чинив полімодальний фармакологічний вплив, виявляв антиалергічну, імуностимулюючу, антиексудативну та антиоксидантну дії.

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 одержаних результатів.**

При виконанні дисертаційних досліджень Дембіцька Еліна Сергіївна отримала нові наукові дані, які мають практичне значення.

Отримані експериментальні результати показали наявність полімодальної фармакологічної активності нового фітозасобу «Десенфіт». Доведена наявність антиалергічної, імуномодулюючої, антиоксидантної, антицитолітичної, антиексудативної дії, що поряд із низькою токсичністю обумовлюють ефективність досліджуваного засобу при терапії алергічних захворювань.

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

Фрагменти наукових досліджень упроваджено в науково-педагогічний процес на 4 профільних кафедрах Закладів вищої освіти України.

### **Структура та обсяг дисертації, характеристики її основних складових.**

Дисертація Дембіцької Еліни Сергіївни структурована у відповідності до вимог МОН України. Матеріали дисертації викладено на 198 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація містить анотацію українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», три розділи власних експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, список використаних джерел літератури, що включає 203 посилання, з них 27 кирилицею та 176 латиницею, додатки. Робота ілюстрована 45 рисунками та 21 таблицею.

Дисертаційна робота починається з **анотації**, яка оформлено згідно з вимогами наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання досліджень, наведено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, зазначений особистий внесок здобувача, перераховано форуми, де проведена апробація результатів роботи, наведено кількість публікацій за матеріалами дисертації, її об'єм і структуру.

**Перший розділ** (огляд літератури) присвячений аналізу джерел літератури, в першу чергу, клінічних досліджень щодо сучасного уявлення про патогенез та фармакотерапію алергічних захворювань і включає 3 підрозділи:

- Сучасні уявлення щодо етіопатогенезу алергічних захворювань.
- Особливості фармакотерапії алергічних захворювань. Аналіз ринку лікарських препаратів.
- Лікарські рослини та їх біологічно активні речовини, що чинять антиалергічну дію. Обґрунтування застосування екстрактів череди трироздільної трави, нагідок квіток, глоду листя та квіток у терапії алергічних захворювань.

У розділі детально описано сучасні дані щодо етіопатогенезу алергічних захворювань, проаналізовано сучасні рекомендації, настанови, протоколи із лікування алергії та аргументовано, чому саме новий лікарський препарат на основі стандартизованих екстрактів череди трироздільної трави, нагідок квіток, глоду листя та квіток є перспективним об'єктом для створення нового протиалергічного засобу.

Розділ написаний автором на високому науково-методичному рівні із критичним аналізом наукових публікацій та власними висновками щодо проблематики питання.

**Розділ 2** «Матеріали та методи дослідження» містить загальну методологію досліджень із деталізацією кожної експериментальної методики та методів біохімічних, гістологічних, статистичних досліджень. Охарактеризовано об'єкт дослідження – фітозасіб на основі стандартизованих екстрактів череди трироздільної трави, нагідок квіток, глоду листя та квіток сухий у подальшому під лабораторною назвою «Десенфіт».

Експериментальні дослідження проведені на 240 тваринах, у дослідах використано 156 щурів обох статей, 24 миші обох статей та 60 мурчаків обох статей. Дотриманням міжнародних та національних біоетичних норм та принципів роботи з тваринами засвідчено відповідним висновком Комісії з біоетики НФаУ (протокол № 5 від 25.03.2021 р.).

Статистична обробка фактичного матеріалу проведена адекватними статистичними методами.

Результати власних досліджень наведено у трьох експериментальних розділах.

У **третьому розділі** представлено результати скринінгових досліджень з пошуку оптимального складу та дози нового засобу, визначення його активності за умов антибіотик-асоційованих ускладнень та встановлення гострої токсичності. Встановлено, що комбінований трикомпонентний рослинний засіб під шифром РК № 2 під умовною назвою «Десенфіт» у дозі 30 мг/кг чинить значну антиексудативну дію за умов гістаміного набряку лапи у щурів; достовірно зменшує відсоток дегрануляції мастоцитів за умов

сенсibiliзації; чинить потужну антитоксичну дію за умов індукованих введенням лінкоміцину гідрохлориду антибіотико-асоційованих ускладнень. Вивчення показника гострої токсичності дозволило віднести «Десенфіт» до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини».

**Четвертий розділ** дисертаційної роботи містить результати з вивчення антиалергічної дії засобу «Десенфіт» за умов анафілактичного шоку із бронхоспазмом у мурчаків. Встановлено, що «Десенфіт» у дозі 30 мг/кг достовірно нормалізує клінічні показники обструктивного бронхоспазму. Антиалергічна та імуномодуюча дія «Десенфіту» встановлена за його здатністю достовірно нормалізувати показники імунної системи. Значною перевагою «Десенфіту» перед препаратами порівняння «Дезлоратадином» та «Тесаліном» є потужна антиоксидантна дія. Проведені гістологічні дослідження підтвердили антиалергічну дію «Десенфіту» на моделі анафілактичного шоку з бронхообструктивним синдромом у мурчаків.

У **п'ятому розділі** дисертантом наведено результати дослідження на моделі експериментальної atopічного контактного дерматиту індукованого 2,4-динітрохлорбензолом у мурчаків. Значна антиалергічна дія засобу «Десенфіт» встановлена за нормалізацією клінічних показників, відновленням функціональної активності імунної системи (загальний IgE, рівень ЦК, здатність збільшувати фагоцитарний індекс на 30 %, достовірна нормалізація завершеності фагоцитозу до фізіологічних меж на відміну від референс-препаратів). Достовірні відмінності відносно групи контрольної патології, препаратів порівняння також зареєстровані щодо впливу досліджуваного фітозасобу на оксидативний стрес, який є характерним для atopічного контактного дерматиту. Позитивним у роботі є те, що результати біохімічних показників підтверджено гістологічними дослідженнями.

У **розділі** «Аналіз та узагальнення результатів» дисертантом проведено систематизацію отриманих фактичних даних та проаналізовано результати дослідження із наведенням ймовірних механізмів дії основних біологічно активних речовин лікарських рослин, що входять до складу фітозасобу «Десенфіт».

Логічність та послідовність проведеного аналізу результатів дослідження дозволила дисертанту зробити науково обґрунтовані **висновки**, що повністю відповідають поставленій меті і завданням дисертаційної роботи.

Список використаних джерел літератури містить посилання, що оформлені відповідно до чинних вимог. З наведених джерел літератури 83 % посилань за останні 10 років.

Істотних недоліків у дисертаційній роботі не виявлено. Робота написана з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та оформлення. Але у дисертації наявні поодинокі технічні помилки, по тексту роботи зустрічаються окремі невдалі стилістичні вирази. Також вважаю, що загальні висновки дисертаційної роботи є занадто розширеними.

При ознайомленні з дисертацією виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. Обґрунтуйте, будь ласка, вибір препаратів порівняння. Чому Ви обрали монопрепарат «Тесалін», адже, досліджуваний Вами фітозасіб багатокomпонентний?
2. Які біологічно активні речовини лікарських рослин, що входять до складу фітозасобу «Десенфіт», забезпечують його антиоксидантний ефект?
3. Чи знаєте Ви українських учених, які досліджували лікарські рослини, які входять до складу «Десенфіту»?

**Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України.**

Дисертаційна робота Дембіцької Еліни Сергіївни «Дослідження антиалергічних та імуномодулюючих властивостей комбінованого рослинного засобу «Десенфіт» є завершеним науковим дослідженням.

У дисертаційній роботі не виявлено академічного плагіату. За актуальністю, новизною, практичним значенням отриманих результатів, ступенем обґрунтованості висновків відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня



доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор Дембіцька Еліна Сергіївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри фармакогнозії з  
медичною ботанікою Тернопільського  
національного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
д. фарм. н., професор

Марчишин С. М.

Особистий підпис

в.о.

Заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету

