

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Федосова Андрія Ігоровича «Теоретичне обґрунтування та практичне вирішення проблеми розробки та виробництва лікарських засобів для лікування органів травлення» представлену на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 до спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті

Актуальність теми дисертаційної роботи. Сьогодні важливе значення при лікуванні та профілактиці захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи має фітотерапія. В даний час арсенал лікарських засобів, які застосовуються у медичній практиці, близько 40% препаратів рослинного походження.

Необхідність пошуку та розробки нових ефективних засобів для лікування та профілактики захворювань травної системи обумовлена широким поширенням, важкістю перебігу захворювань органів травлення, що призводить до втрати працездатності населення. Варто відмітити, що при лікуванні захворювань гепатобіліарної системи та травного тракту використовується обмежений набір лікарських засобів рослинного походження, які в більшості представлені очищеними екстракційними препаратами, що містять БАР із однієї рослини. Для профілактики сезонних загострень захворювань травної системи лікарські рослини використовують у вигляді багатокomпонентних зборів.

Перевагою багатокomпонентних лікарських засобів є синергізм фармакологічних ефектів вихідних компонентів, відповідність полівалентності патогенезу захворювання, коригуюча дія на організм в цілому.

Зважаючи на це, пошук та розробка нових лікарських рослинних препаратів, удосконалення лікарських форм за рахунок раціональності їх

складу та технології, прискорення впровадження їх в практику є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки.

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946).

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі теоретичного обґрунтовано та представлено результати практичного вирішення проблеми розробки оптимального складу та методів контролю якості лікарських рослинних засобів для профілактики та лікування захворювань органів травлення.

У дисертації також наведено результати маркетингового аналізу ринку лікарських засобів для лікування кислотозалежних захворювань і захворювань гепатобіліарної патології.

Автором вперше проведено теоретичне обґрунтування, сформовано алгоритм розробки складу та запропоновано технологію виробництва багатокомпонентних рослинних зборів. Запропоновано раціональний склад зборів для лікування та профілактики системи органів травлення.

Проведено комплексне фармакогностичне вивчення якісного складу та визначення кількісного вмісту БАР (полісахаридів, вільних аліфатичних та ароматичних карбонових кислот, насичених та ненасичених монокарбонових (жирних), гідроксикоричних кислот, поліфенольних сполук, флавоноїдів, сесквітерпенових лактонів, хлорофілів, каротиноїдів, сульфурвмісних сполук, мінеральних елементів, ефірної олії та амінокислот) у запропонованих шлункових зборах, артишоку суцвіттях українського та французького походження, часнику листі та цибулинах та таблетках дієтичної добавки «Альцинара».

В усіх досліджуваних об'єктах вперше визначено показники якості, відповідно до вимог ДФУ, та їх технологічні параметри.

Методом спектрофотометрії дисертантом визначено вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та поліфенольних сполук у настоях із досліджуваних шлункових зборів у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10 та 1:40 у водних, 40 % та 70 % етанольних витяжках із артишоку суцвіть, часнику листя та цибулин.

Досліджено морфолого-анатомічну будову та встановлено основні діагностичні ознаки компонентів шлункового збору № 1, шлункового збору № 3, артишоку суцвіть, часнику листя та цибулин.

Розроблено проекти методів контролю якості «Шлунковий збір № 1», «Шлунковий збір № 3», «Артишоку суцвіття», «Часнику листя», «Часнику цибулини» та «Альцинара».

Федосовим А. І. розроблено методики кількісного визначення гідроксикоричних кислот та поліфенольних сполук методом спектрофотометрії у перерахунку на цинарин у таблетках дієтичної добавки «Альцинара»; проведено фармакологічні дослідження даної дієтичної добавки і встановлено, що цей лікарський засіб належить до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією Сидорова К. К. Встановлено, що в умовно ефективній дозі 100 мг/кг «Альцинара» проявляє гепатопротекторну, жовчогінну, гіполіпідемічну та антиатерогенну активності.

Новизна проведених досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 111355 від 10.11.2016 «Спосіб якісного та кількісного визначення біологічно активних речовин у фітозасобах з артишоку».

Методика визначення кількісного вмісту поліфенольних сполук спектрофотометричним методом у перерахунку на цинарин у дієтичній добавці «Альцинара» була взята за основу при розробці інформаційного листа про нововведення в галузі охорони здоров'я «Методика визначення кількісного вмісту поліфенолів у добавці дієтичній», м. Київ, 2016 р.

Практичне значення одержаних результатів. При виконанні дисертаційних досліджень Федосов А. І. отримав нові наукові дані, які мають практичне значення.

Автором запропонована технологія та методи контролю якості шлункового збору № 1, що були апробовані та впроваджені у промислове виробництво ПАТ «Лубнифарм, а шлункового збору № 3 – у промислове виробництво ПрАТ «Ліктрави».

Методику визначення вмісту поліфенолів у таблетках дієтичної добавки «Альцинара» апробовано та впроваджено у технологічний процес ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Дисертантом розроблено проекти методів контролю якості «Шлунковий збір № 1», «Шлунковий збір № 3», «Артишоку суцвіття», «Часнику листя», «Часнику цибулини», «Альцинара».

Результати проведених досліджень впроваджено у науково-дослідну роботу ряду споріднених кафедр вітчизняних та закордонних закладів вищої освіти.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Федосова Андрія Ігоровича «Теоретичне обґрунтування та практичне вирішення проблеми розробки та виробництва лікарських засобів для лікування органів травлення» виконана на сучасному науковому рівні з використанням адекватних методів дослідження, з використанням сучасних приладів, математичним підтвердженням достовірності та коректності результатів, отриманих у дисертації.

Наукові положення та висновки дисертації є обґрунтованими та узгодженими з метою та завданнями дослідження.

Матеріал, наведений у дисертаційній роботі Федосова А. І. є новим як з наукової точки зору, так і перспективним для впровадження у практичну медицину і фармацію.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах і в авторефераті. Дисертаційна робота викладена на 531 сторінці, з яких 283 сторінки основного тексту. Вона складається з огляду літератури, розділу, в якому наведена характеристика об'єктів дослідження, матеріалів та методів і

чотирьох розділів власних досліджень, списку джерел літератури та додатків. Список використаних джерел налічує 524 позиції, з яких 199 кирилицею та 325 латиною.

Розділ 1 присвячено огляду даних літератури стосовно сучасних аспектів та принципів фітотерапії при лікуванні захворювань органів травлення. Розглянуто найпоширеніші захворювання органів шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, відмічено основні принципи фармакотерапії даних хвороб. Крім того, частина розділу присвячена аналізу сучасних наукових даних стосовно ботанічної характеристики, хімічного складу та застосування в медицині артишоку колючого та часнику посівного.

У розділі 2 подано характеристику об'єктів, матеріалів, методів та методик, які були використані у дисертаційних дослідженнях. У розділі наведено прописи розроблених шлункових зборів, вказано симптоми та патологічні стани, при яких рекомендовано їх використовувати.

Третій розділ присвячено маркетинговому дослідженню вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування захворювань органів шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи. Результати досліджень цього розділу дали змогу зробити висновки щодо потреби в розробці нових вітчизняних лікарських засобів для лікування органів травлення на основі рослинної сировини.

Четвертий розділ містить результати комплексного фітохімічного дослідження шлункових зборів, артишоку суцвіть українського та французького походження, часнику листя та часнику цибулин. Хроматографічними методами аналізу у даних видах сировини виявлено вільні та зв'язані цукри (у тому числі інулін), вільні карбонові, жирні та гідроксикоричні кислоти, поліфенольні сполуки, флавоноїди, хлорофіли, каротиноїди, сесквітерпенові лактони, компоненти ефірної олії терпенової природи та амінокислоти. У листі та цибулинах часнику посівного виявлено сірковмісні сполуки. Сучасними методами аналізу визначено кількісний вміст цих груп БАР. Зокрема, методом газової хроматографії ідентифіковано та

визначено кількісний вміст інуліну та 14 жирних кислот. Методом ВЕРХ ідентифіковано та визначено вміст 6 замісних, 2 умовно незамінних та 8 незамінних амінокислот в усіх досліджуваних видах сировини, 3 гідроксикоричні кислоти, 2 аглікони та 3 глікозиди флавоноїдів у сировині артишоку колючого та часнику посівного, сесквітерпенові лактони гроссгемін та цинаропиктин. Методом атомно-абсорбційної спектрометрії визначено вміст 19 мінеральних елементів. Методом спектрофотометрії визначено кількісний вміст інуліну, аскорбінової кислоти, поліфенольних сполук, флавоноїдів, хлорофілів а і b, амінокислот в усіх шлункових зборах, сировині артишоку колючого та часнику посівного, а також сульфурвмісних сполук у листі та цибулинах часнику посівного. Методом гравіметрії визначено кількісний вміст полісахаридів та їх фракцій, титриметричним методом визначено вміст вільних карбонових кислот, методом перегонки з водяною парою – вміст ефірної олії в усіх досліджуваних об'єктах. Проведені дослідження підтвердили раціональність складу та перспективність запропонованих шлункових зборів. Крім того, було встановлено, що артишоку суцвіття українського та французького походження мають аналогічний хімічний склад та незначно відрізняються за вмістом основних груп БАР, що дозволяє зробити висновок про можливість імпортозаміщення сировини артишоку колючого.

У п'ятому розділі представлено алгоритм розробки раціонального складу шлункових зборів, запропоновано технологію їх виготовлення. Для запропонованих шлункових зборів визначено показники якості та технологічні параметри сировини. Автором проведено морфолого-анатомічне дослідження шлункових зборів № 1 та № 3, запропоновано параметри стандартизації цих зборів. Одержано настої шлункових зборів у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10 та 1:40 та визначено в них кількісний вміст полісахаридів, поліфенольних сполук, флавоноїдів та гідроксикоричних кислот.

Шостий розділ містить результати визначення числових показників, технологічних параметрів та результати дослідження макро- та мікроскопічної будови з виділенням основних діагностичних ознак артишоку суцвітть, часнику

листя та часнику цибулин. Частина розділу присвячена фітохімічним та фармакологічним дослідженням дієтичної добавки «Альцинара». За результатами фітохімічного вивчення у таблетках дієтичної добавки «Альцинара» виявлено та визначено кількісний вміст вільних карбонових та гідроксикоричних кислот, поліфенольних сполук, флавоноїдів, сесквітерпенових лактонів, сульфурвмісних сполук та амінокислот. Розроблено методики визначення вмісту поліфенольних сполук та гідроксикоричних кислот у перерахунку на цинарин спектрофотометричним методом у таблетках дієтичної добавки «Альцинара». Встановлено, що досліджувана дієтична добавка належить до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) та проявляє гепатопротекторну, жовчогінну, антиатерогенну та гіполіпідемічну дію.

Розроблено проекти методів контролю якості «Артишоку суцвіття», «Часнику листя», «Часнику цибулини» та «Альцинара».

Дисертаційна робота написана грамотно, літературною мовою з професійним використанням термінологічної бази. Кожний розділ дисертації завершується висновками, які повністю відображають зміст розділу. Загальні висновки відповідають основним результатам проведених досліджень та повністю розкривають мету та поставлені завдання дисертаційного дослідження і логічно витікають з них.

Повнота викладення основних результатів у наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 34 праці, у тому числі 21 стаття у наукових фахових виданнях, 4 з яких у закордонних, 11 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель. Видано 1 інформаційний лист.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні, поданий матеріал викладено послідовно, логічно і грамотно. Зміст автореферату та публікацій повністю відповідають та відображають основні положення і висновки дисертації.

Поряд з позитивними характеристиками роботи необхідно відмітити деякі зауваження та пропозиції:

1. Вважаю, що дисертанту доцільно було б провести фармакологічні дослідження впроваджених у промислове виробництво шлункових зборів.

2. У розділі 6 подано розширений опис фармакологічних досліджень, можна було б дати лише посилання на відомі методики.

3. У списку літератури зустрічаються джерела, опубліковані понад 10 років тому.

4. У тексті дисертації мають місце технічні та граматичні помилки, зустрічаються русизми.

Проте, перелічені зауваження не є принциповими, мають редакційний характер і не зменшують наукової та практичної цінності дисертаційної роботи.

У порядку наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на наступні запитання:

1. У монографії «Шипшини плоди» ДФУ 2.1 результати визначення кількісного вмісту аскорбінової кислоти представлено у %, а у Вас в мг/г. Для чого Ви змінили одиниці вимірювання всупереч фармакопейній методиці?

2. Чим можна пояснити вищий вміст БАР у настоях, які приготовані у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10, у порівнянні з настоями, які готувались у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:40?

3. Чому при вивченні жовчогінної активності як референтний препарат було обрано препарат «Алохол», а не, наприклад, «Фламін»?

Висновок про відповідність дисертації вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів». На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Федосова А. І. «Теоретичне обґрунтування та практичне вирішення проблеми розробки та виробництва лікарських засобів для лікування органів травлення» є самостійною роботою, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані теоретичні і експериментальні результати, що вирішують завдання щодо створення і стандартизації лікарських засобів рослинного походження та мають суттєве значення для розвитку фармацевтичної науки та практики. За обсягом досліджень, новизною результатів, за рівнем виконання і впровадженням

представлена робота відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ від 24 липня 2013 р. № 567 зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р., що висуваються до докторських дисертацій, а її автор, Федосов Андрій Ігорович заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

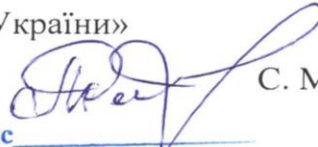
завідувач кафедри

фармакогнозії з медичною ботанікою

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний

університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

доктор фармацевтичних наук, професор



С. М. Марчишин



Особистий підпис

завірю

Політехнічний ректор з кадрових питань
Тернопільського медуніверситету

