

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, Заслуженого лікаря України Анохіної Галини Анатоліївни, професора кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

на дисертацію Тарана Іллі Васильовича на тему:

«Модуляція гастротоксичності диклофенаку натрію за умов різного рівня насиченості організму гідроген сульфідом (експериментальне дослідження)», подану до спеціалізованої Вченої ради Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Актуальність теми.

Наявність у нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) поєднання анагетическої, протизапальної, жарознижуючої і дезагрегантної обумовлює широке їх застосування в медицині. Збільшення тривалості життя у більшості країн світу, зростання кількості осіб похилого віку у яких висока частота запально-дегенеративних захворювань кістково-м'язової та нервової системи, «омоложення» хвороб опірно-рухового апарату внаслідок гіподинамії, ожиріння призвело до того, що вживання НПЗП стало способом життя сучасної людини. У рік виписується більше 500 млн рецептів на НПЗП, кількість самостійного прийому нестероїдних протизапальних засобів в 7 разів вище. Більше 40 млн. чоловік в світі щодня приймають нестероїдні протизапальні засоби, з них в 2/3 випадків без призначення та контролю лікаря.

Серйозною проблемою, що обмежує застосування НПЗП, є ризик розвитку класо-специфічних ускладнень, насамперед уражень ШКТ у вигляді НПЗП-гастропатії. Спектр нозологічних форм гастротоксичності НПЗП є досить широким і представлений порушеннями травлення, гастро-езофагальним рефлюксом, ерозіями слизової оболонки верхніх відділів ШКТ,

гастритом, виразковими ураженнями шлунка, тонкого і товстого кишечника, геморагіями і кровотечами, і навіть перфораціями шлунка і кишечника.

За даними системи ARAMIS, яка реєструє побічні ефекти фармакотерапії, в Канаді та США щорічно фіксується більше 16,5 тис. летальних випадків на тлі застосування НПЗЗ. При цьому гастротоксичну дію в тій чи іншій мірі виявляють практично всі НПЗЗ незалежно від їх хімічної будови, лікарських форм і способу введення. Незважаючи на досягнення сучасної фармакології та появу нових поколінь НПЗЗ (вискоселективних інгібіторів ЦОГ), спроби зменшити гастротоксичність цих препаратів без втрати протизапальної ефективності тривають і досі.

В останні роки все частіше робляться спроби зменшити токсичність традиційних НПЗЗ - диклофенаку натрію, напроксену тощо шляхом модифікації їх будови за допомогою донорів вазоактивних медіаторів, наприклад оксиду азоту, а зараз і гідроген сульфід. При цьому роль ендogenous гідроген сульфід в механізмах токсичної дії та фармакологічного ефекту традиційних та модифікованих НПЗЗ залишається дискутабельною. Гідроген сульфід (як і оксид азоту) є медіатором із досить широким спектром біологічних ефектів, в тому числі залучений в регуляцію запального процесу та перцепції. Залежно від концентрації в організмі, він може викликати прямо протилежні фізіологічні та патофізіологічні ефекти – стимулювати та інгібувати тканинне дихання, апоптоз, запальну реакцію тощо. Тому виникає питання, як буде реалізовуватись дія НПЗЗ в умовах різного рівня насиченості організму ендogenous гідроген сульфідом, тканинна продукція якого може істотно змінюватись (як зростати, так і зменшуватись) при різних патологічних станах. З огляду на зазначене, тема дисертаційної роботи І.В. Тарана є сучасною та актуальною.

Метою роботи І.В. Тарана стало експериментальне обґрунтування нових підходів щодо зменшення гастротоксичної дії диклофенаку натрію на основі вивчення змін захисних властивостей слизової оболонки шлунка (СОШ) та фармакодинамічних ефектів цього НПЗЗ за умов різної насиче-

ності організму гідроген сульфідом. Завдання роботи доповнюють та розкривають мету, вірно окреслені об'єкт і предмет дослідження. Методики дослідження сучасні та відповідають меті і завданням.

Дослідження за даною дисертацією виконані в рамках в рамках плану науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім.. М.І. Пирогова, затверджених МОЗ України: «Дослідження впливу деяких екзогенних та ендогенних чинників на біотрансформацію, фармакологічний ефект та токсичність лікарських засобів (№ держреєстрації 0106U005135), та “Вплив екзогенних та ендогенних чинників на обмін гідроген сульфиду та асоційованих з ним метаболічних процесів в нормі та при патології” (№ держреєстрації - 0113U006461). Автор є співвиконавцем зазначених тем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення і висновки, що сформульовані у дисертації, відповідають меті роботи і поставленим завданням дослідження. Отримані І.В. Тараном результати досліджень змін гастротоксичної дії диклофенаку натрію на тлі дефіциту та надлишку гідроген сульфиду базуються на достатній кількості експериментальних досліджень на двох видах тварин (341 щурі та 127 мишах). Достовірність результатів не викликає сумнівів, оскільки базується на інформативних методах досліджень з використанням коректної сучасної статистичної обробки цифрового матеріалу. Всі теоретичні узагальнення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень і повністю відображають закономірності, які були виявлені в ході проведення експериментів. Тому вважаю наукові положення та висновки дисертації обґрунтованими, узгодженими з метою та задачами дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у комплексній оцінці впливу збільшення та зменшення вмісту гідроген сульфиду в організмі на функціонування різних рівнів, які забезпечують захисні можливості шлунка та розкриті механізми цього впливу. Автором вперше визначено показники гострої токсичності донору гідроген сульфиду (NaHS) у щурів та мишей за умов

внутрішньоочеревинного та інтрагастрального введення, визначено умовно терапевтичну дозу цієї сполуки, а також встановлено відсутність негативного впливу її в дозі $1/20$ ЛД₅₀ на токсикологічні параметри диклофенаку натрію у щурів. В роботі вперше охарактеризовано вплив сумісного внутрішньошлункового введення натрій гідроген сульфід у умовнотерапевтичній дозі та диклофенаку на секреторну та моторно-евакуаторну функцію ШКТ. Встановлено, що курсове внутрішньоочеревинне введення донору гідроген сульфід у дозі $1/20$ ЛД₅₀ щурам викликає антиноціцептивну та протизапальну дію в умовах експериментального запального процесу, а також підвищує анальгезуючу та антифлогогенної активності диклофенаку натрію.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та в авторефераті. За матеріалами дисертації надруковано 18 наукових праць, з них - 5 статей у фахових наукових журналах рекомендованих МОН України, в т.ч. 3 статті у зарубіжних періодичних виданнях, 3 патенти України на корисну модель, 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, 9 тез доповідей вітчизняних та зарубіжних конференцій, конгресів та з'їздів.

Характер видань і зміст наукових праць відповідають чинним вимогам, пропонованим для повноти висвітлення отриманих результатів дослідження. В опублікованих наукових працях автором повністю висвітлено результати власних досліджень, проведено аналіз і сформульовано висновки, а також наведено рекомендації щодо подальших досліджень.

Автореферат дисертації за змістом повністю відображає всі її основні положення і висновки, що дає підставу стверджувати про достатній рівень оприлюднення матеріалів дисертації.

Практичне значення одержаних результатів.

Робота має беззаперечну практичну цінність, оскільки її результати відкривають нові можливості до корекції токсичності та ефекту НПЗЗ і спонукають як до створення вітчизняних H₂S-модифікованих засобів, так і до

пошуку інших препаратів, здатних впливати на ендогенну продукцію H_2S в СОШ та інших тканинах. Наукова новизна та практична цінність роботи підтверджена 3-ма патентами України на корисну модель.

Матеріали дисертації впроваджені у в науково-педагогічний процес кафедр фармакології, біологічної та загальної хімії, фармакології та клінічної фармакології ВИШів України. За результатами роботи видано інформаційний лист «Застосування донору гідроген сульфїду для підвищення протизапального та анальгезуючого ефектів натрієвої солі 2-[(2,6-дихлорфеніл)-аміно]-фенілоцтової кислоти» №162-2015.

Оцінка змісту роботи. Оформлення та структура дисертації І.В. Тарана відповідають чинним вимогам до кандидатських дисертацій. Робота складається з переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу загальної методики й основних методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел. Робота викладена українською мовою на 168 сторінках. Заліковий принтерний текст складає 130 сторінок, що відповідає межам допустимого обсягу дисертації. Дисертація ілюстрована 32 таблицями та 19 рисунками.

У вступі дисертаційної роботи чітко та обґрунтовано викладено актуальність проблеми, визначено мету і задачі дисертаційної роботи, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів та вказаний особистий вклад дисертанта у виконання дисертаційної праці, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, вказані кількість публікацій за матеріалами дисертації, її об'єм і структура.

У розділі 1 «РОЛЬ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В РЕАЛІЗАЦІЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЕФЕКТУ ТА ТОКСИЧНОСТІ НПЗЗ (огляд літератури)» складає 25 сторінок, містить 4 підрозділи, де автор наводить інформацію про фармакодинаміку нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), надає сучасні дані щодо механізмів розвитку гастротоксичності цих препаратів, критично аналізує існуючі підходи щодо її профілактики, та обґрунтовує необхід-

ність подальших досліджень в цьому напрямку. Автор також дає ґрунтовний опис біологічних ефектів гідроген сульфїду, зміни його вмісту при різних патологічних станах. Надзвичайно цікава інформація узагальнена в таблицях щодо впливу гідроген сульфїду на моторну та секреторну функцію ШКТ.в тому числі і в роботі шлунково-кишкового тракту. Розділ написаний гарною мовою, дуже добре ілюстрований, понад 80% проаналізованих літературних джерел є англomовними з давністю до 5 років.

Розділ «Матеріали, моделі та методи дослідження» має об'єм 28 сторінок, містить 3 таблиці. В ньому детально описано моделі створення дефіциту та надлишку гідроген сульфїду. Автором експериментальним шляхом було визначено параметри гострої токсичності донору гідроген сульфїду (NaHS) за різних режимів введення щурам та мишам та встановлено відсутність негативного впливу його в дозі 1/20 ЛД50 на токсикометричні характеристики диклофенаку натрію. Крім того, автор детально описав використаних в роботі фармакологічних, біохімічних, фізіологічних, цитологічних та статистичних методів дослідження. Вказані методи є сучасними, інформативними і дозволяють вирішити конкретні завдання роботи.

Розділ 3 «РОЛЬ МОДУЛЮВАННЯ ВМІСТУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ УРЕАЛІЗАЦІЇ ЗАХИСНОГО ПОТЕНЦІАЛУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ» вміщує 20 сторінок, складається з 5 підрозділів, містить 7 таблиць та 7 рисунків. В ньому показано, що різна насиченість організму гідроген сульфідом у інтактних тварин не відображається на макроскопічному стані СОШ, але спричиняє біохімічні зміни, які можуть суттєво змінити фон, на якому буде реалізуватись ефект диклофенаку натрію. Розділ 3 має високу пріоритетність результатів, які підтверджені переліком публікацій автора наприкінці розділу.

В четвертому розділі дисертації «ЗМІНИ ЗАХИСНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ ЩУРІВ З ГАСТРОПАТІЄЮ, ІНДУКОВАНОЇ ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ, ЗА УМОВ РІЗНОГО ВМІСТУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ» викладений на 27 сторінках, містить 5 підрозділів. В

ньому автор на основі сучасних методичних підходів оцінює гастропротекторний вплив донору гідроген сульфідів та негативний вплив інгібітору його синтезу на передепітеліальному, епітеліальному та постепітеліальному рівнях захисту СОШ, показує функціональні особливості роботи ШКТ в умовах різної насиченості організму тварин гідроген сульфідом при введенні диклофенаку натрію. Висвітлений внесок ендотеліальної дисфункції в механізми в гастротоксичності досліджуваного НПЗЗ. Всього розділ ілюстрований 11 таблицями та 8 рисунків. Наприкінці розділу наведений достатній за обсягом перелік публікацій основних результатів.

В п'ятому розділі дисертації «ВПЛИВ НАДЛИШКУ ТА ДЕФІЦИТУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ НА БАЗОВІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ» автор доводить наявність помірної аналгетичної дії у екзогенного донора гідроген сульфідів в досліді на інтактних тваринах, яка була більш виразною за умов асептичного запалення. На моделях запальних процесів у піддослідних тварин, донор H_2S викликав виразну антиексудативну дію та виявляв спроможність вірогідно збільшувати аналгезуючий та протизапальний ефекти диклофенаку натрію. Розділ викладено на 11 сторінок, містить 2 підрозділи, ілюстрований 6 таблицями 2 рисунками. Наприкінці розділу наведено достатню кількість (8) публікацій, в яких висвітлені основні результати цієї частини роботи.

Шостий розділ присвячений аналізу та узагальненню отриманих даних. У ньому проведено глибокий та узагальнюючий аналіз результатів власних досліджень і порівняно їх із науковими даними вітчизняних та зарубіжних літературних джерел, що дозволило об'єктивно оцінити отримані результати. Розділ завершений таблицею із персентильним аналізом біохімічних показників СОШ залежно від рівня гідроген сульфідів та гарною інформативною схемою, яка відображає концепцію дисертаційної роботи, нові механізми гастротоксичності диклофенаку та напрямки корекції.

Висновки дисертації містять фактичний матеріал, відображають сутність проведених експериментів і цілком відповідають поставленим задачам дослідження.

Список літератури включає 260 найменування, з них 68 – кирилицею та 192 – латиницею. Контент-аналізі цитованої літератури показав велику частку сучасних наукових джерел.

Недоліки дисертації і автореферату, що стосуються їх змісту та оформлення. Дисертація та автореферат оформлені у відповідності до вимог МОН України.

В дисертації зустрічається ряд недоліків редакційного та стилістичного плану, які мають технічний характер і суттєво не впливають на науково-практичну цінність дисертації, яка в цілому заслуговує позитивної оцінки.

У порядку наукової дискусії хотілося б вислухати судження дисертанта з таких питань:

1. Відомо, що сірковмісні амінокислоти є джерелом гідроген сульфід у організмі і чи слід враховувати вміст в раціоні пацієнтів сірковмісних амінокислот ?

2. Чи можна передбачити особливості впливу надлишку гідроген сульфід у хворих із гіпергомоцистеїнемією?

3. За результатами Вашого дослідження, формування надлишку H_2S сприяє покращенню стану фосфоліпідного спектру мембран клітин СОШ. Який механізм лежить в основі цього впливу?

Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертація Тарана Іллі Васильовича на тему «Модуляція гастротоксичності диклофенаку на трію за умов різного рівня насиченості організму гідроген сульфідом (експериментальне дослідження)» є самостійним закінченим дослідженням, в якому обґрунтовані наукові положення, що в сукупності вирішують актуальне завдання сучасної фармакології – розробка нових підходів до корекції НПЗЗ-гастротоксичності на основі встановлення клітинних та молекулярних меха-

нізмів формування НПЗЗ-гастропатій та фармакологічного ефекту диклофенаку натрію в умовах різної насиченості організму гідроген сульфідом. За об'ємом виконаних досліджень, науково-методичним рівнем та практичною значимістю отриманих результатів дисертація І.В. Тарана відповідає вимогам п.11 Положення про порядок присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 року щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05. – фармакологія.

Офіційний опонент,
професор кафедри гастроентерології,
дієтології і ендоскопії
Національної медичної академії
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
Заслужений лікар України
доктор медичних наук, професор

Г.А. Анохіна



Г.А. Анохіна
СВІДЧУЮ
200 р.