

*Голові разової ради ДФ 64.242.005
при Інституті проблем кріобіології
і кріомедицини Національної академії
наук України, доктору медичних наук,
професору Компанієць А. М.*

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора,
професора кафедри фармакології та фармакотерапії
Національного фармацевтичного університету

Міністерства охорони здоров'я України

ДЕРИМЕДВІДЬ Людмили Віталіївни

на дисертаційну роботу **ГЛАДКИХ Федора Володимировича**

на тему: **«Застосування кріоекстракту плаценти для корекції ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів (експериментальне дослідження)»**,

подану до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 64.242.005

при Інституті проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук

України на здобуття наукового ступеня доктора філософії

в галузі знань **«22 – Охорона здоров'я»** за спеціальністю **«222 – Медицина»**

Науковий керівник: виконуючий обов'язки завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, кандидат медичних наук, старший дослідник ЧИЖ Микола Олексійович.

1. Ступінь актуальності обраної теми дисертаційного дослідження.

Ульцерогенність нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) є важливим чинником, який суттєво обмежує їх застосування в клінічній практиці, а існуючі засоби захисту слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) володіють власними побічними ефектами.

Дисертантом запропоновано принципово новий підхід до послаблення ульцерогенної дії НПЗЗ – застосування кріоконсервованого екстракту плаценти (КЕП). Варто зазначити, що КЕП є лікарським засобом вітчизняного виробництва, а технологію його отримання та зберігання було розроблено науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, де здобувач і виконав дисертаційне дослідження.

НПЗЗ належать до найуживанішої групи лікарських препаратів та займають перше місце за числом показів до застосування, що пов'язано з широким колом захворювань. Щорічно їх застосовує понад 300 млн. чоловік, а небажані реакції з боку ШКТ є найпоширенішою патологією – ймовірність появи ерозії, виразки та/або кровотеч серед пацієнтів, які застосовують НПЗЗ більш ніж у 4 рази вище ніж в популяції.

У зв'язку з наведеними вище відомостями слід вважати роботу Гладких Ф. В., яка присвячена вирішенню наукової задачі послаблення ульцерогенної дії НПЗЗ надзвичайно своєчасною та актуальною.

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

Дисертаційна робота Гладких Ф. В. виконана в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких температур та біологічно активних речовин» (шифр 2.2.6.113, номер державної реєстрації 0117U001049, термін виконання: 2017–2021 рр., керівник – в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини, к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.).

3. Ступінь обґрунтованості положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Гладких Ф. В. ґрунтується на достатньому фактичному матеріалі та правильному формуванні експериментальних груп.

Дослідження проведені на 546 нелінійних лабораторних щурах та 70 мишах. Комісією з питань біоетики при Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України засвідчено (витяг з Протоколу № 2 від 11 березня 2020 р.; витяг з Протоколу № 4 від 16 вересня 2021 р.), що порушень біоетичних норм при проведенні експериментальних досліджень не виявлено. Для досягнення поставленої мети в роботі використані сучасні методи дослідження – патофізіологічні, онкометричні, планіметричні, макроскопічні, патоморфологічні та імуногістохімічні, гематологічні та біохімічні, а також методи параметричної та непараметричної статистики, загальний обсяг яких є цілком достатніми для отримання достовірних результатів.

Дисертаційна робота викладена державною мовою із дотриманням норм академічного письма та наукового стилю. Текстовий матеріал доповнюють 42 рисунки та 40 таблиць. Виконано аналіз достатньої кількості сучасних зарубіжних та вітчизняних наукових праць, що дозволило зробити якісну оцінку та інтерпретацію результатів роботи на високому рівні. Отримані в роботі наукові результати послідовно викладено у розділах власних досліджень. Ключові наукові положення роботи чітко й послідовно наведені у висновках, які узгоджуються із поставленими завданнями.

4. Наукова новизна одержаних результатів.

Використовуючи вдало підібрані сучасні методики дослідження, автором було вперше виявлено противиразкову активність у КЕП. Дано характеристику механізмам антиульцерової активності КЕП за профілактичного, лікувального та лікувально-профілактичного режимів застосування. Дано характеристику впливу КЕП на функціональний стан шлунково-кишкового тракту. Автором отримано нові наукові дані щодо впливу КЕП на протизапальний та анальгетичний ефекти сучасних НПЗЗ. Встановлено механізми протизапальної активності КЕП та НПЗЗ при їх комбінованому застосування.

5. Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях та апробація результатів дисертації.

За темою дисертації опубліковано 33 наукові праці, у тому числі 10 статей, з яких 3 – у рецензованих фахових періодичних виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз Scopus та/або Web of Science Core Collection (у тому числі 2 – у закордонних виданнях Q3 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank), 7 статей – у рецензованих фахових періодичних виданнях України за спеціальністю «222 – Медицина» категорії Б (1 – у електронному виданні), 1 стаття у закордонному збірнику конференції та 23 тези (у тому числі 5 – у збірниках закордонних конференцій та 18 – у збірниках тез вітчизняних науково-практичних заходів). Одноосібно опубліковано 4 статті (1 – у закордонному виданні).

Опубліковані наукові роботи здобувача у повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи та основні наукові здобутки. У роботах, опублікованих у співавторстві з науковим керівником та іншими співробітниками Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України особистий внесок здобувача є переважаючим. Публікації за результатами дисертаційного дослідження в повній мірі відповідають вимогам п. 11 «Тимчасового порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами, внесеними відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 979 від 21 жовтня 2020 року та № 608 від 09 червня 2021 року).

Основні положення та результати дисертаційного дослідження, теоретичні та практичні висновки та рекомендації були оприлюднені та доповідались на 26 вітчизняних та закордонних науково-практичних заходах (у тому числі 10 – у формі усних доповідей і публікації тез, 1 – у формі постерної доповіді і публікації тез та 16 – у формі опублікування тез або статті у збірнику матеріалів).

6. Оцінка змісту дисертації, її завершеності та відповідності встановленим вимогам.

Структура, обсяг і зміст дисертації обумовлені логікою розкриття теми дослідження та викладенням його результатів. Робота складається із анотації, основної частини (вступу, п'яти розділів, узагальнення та висновків), списку використаних джерел та додатків. Загальний обсяг дисертації становить 279 сторінок, з яких 200 сторінок основного тексту. Список використаних джерел займає 37 сторінок та складається з 251 найменування, з яких 185 – закордонні та 66 – вітчизняні публікації.

Вступ дисертаційної роботи викладено на 13 сторінках. Наведено обґрунтування вибору теми дослідження, сформульовано мету та завдання роботи, чітко вказано об'єкт та предмет дослідження, представлені відомості про наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, особистий внесок дисертанта та використані методики дослідження. Представлено кількісну та якісну характеристику публікацій здобувача за темою роботи та відомості про апробацію результатів дисертації.

У розділі 1 (огляд літератури) наведено характеристику значення НПЗЗ в сучасній клінічній практиці, детально висвітлено патогенетичні механізми ульцерогенної дії нестероїдних антифлогістиків та наявні шляхи її корекції із зазначенням недоліків кожного з них. Окремим підрозділом (1.3) висвітлено терапевтичні можливості сучасних засобів біологічної терапії, з окремою акцентуацією на властивостях КЕП. Розділ викладено на 34 сторінках та ілюстровано 5 рисунками та містить 6 таблиць.

Розділ 2 висвітлює використані в роботі матеріали та методи дослідження, займає 37 сторінок, ілюстровано 7 рисунками та містить 5 таблиць. Розділ складається з 8 підрозділів.

Розділ 3 присвячено характеристиці противиразкової дії КЕП при НПЗЗ-індукованому ушкодженні ШКТ, викладено на 43 сторінках, ілюстровано 10 рисунками та містить 17 таблиць. Окрему увагу привертають макрофотографії слизової оболонки шлунка, тонкої та товстої кишки, які допомагають цілісно

сприйняти наведені дані про кількісну оцінку стану слизової оболонки травного тракту у піддослідних щурів.

Розділ 4 висвітлює дані про вплив КЕП на окремі клас-специфічні властивості окремих НПЗЗ. Розділ викладено на 19 сторінках та складається з підрозділів, ілюстровано 5 рисунками та містить 3 таблиці. У розділі детально наведено аналіз механізмів протизапальної активності КЕП та представлено дані про вплив КЕП на окремі компоненти протизапальної дії НПЗЗ, а також на анальгетичну активність НПЗЗ.

У розділі 5 здобувач представляє відомості про ефективність та безпечність комбінованого застосування КЕП та диклофенаку натрію при ад'ювантному артриті у щурів. Автором вдало обрано експериментальну модель, адже саме ревматичні захворювання потребують тривалого, а іноді і позитивного застосування НПЗЗ. Розділ викладено на 35 сторінках, складається з 3 підрозділів, ілюстровано 14 рисунками та містить 9 таблиць.

Аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження представлені на 8 сторінках та ілюстровані 1 схемою.

Отримані висновки конкретні та лаконічні. Вони повністю відповідають поставленій меті та завданням роботи.

Список використаної літератури оформлений згідно Vancouver style. У додатках наведено: (А) список публікацій автора, (Б) відомості про апробацію дисертації, (В) перелік рисунків та (Г) перелік таблиць.

7. Практичне значення роботи.

Наведені в дисертаційній роботі наукові положення мають теоретичне та практичне значення як для теоретичної так і для практичної медицини, зокрема гастроентерології, ревматології, внутрішньої медицини та ін.

Основні результати роботи обґрунтовують доцільність проведення клінічних досліджень щодо розширення показів до застосування кріоекстракту плаценти для ослаблення ульцерогенної дії НПЗЗ. Крім того, отримані в дисертаційній роботі дані можуть слугувати підґрунтям для розширення

сучасних відомостей про противиразкові та протизапальні препарати для проведення поглиблених наукових досліджень біологічних ефектів кріоконсервованих екстрактів.

8. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

За результатами перевірки та аналізу дисертаційної роботи Гладких Ф. В. та наявних за її темою публікацій ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації не виявлено. Дисертаційна робота є результатом власних досліджень здобувача. Усі текстові запозичення мають коректні посилання на відповідні джерела.

9. Зауваження та дискусійні запитання щодо змісту дисертації.

Дисертація є завершеною самостійною науковою працею здобувача. В роботі витримано послідовність наукового пошуку, проведено всебічний аналіз та інтерпретацію отриманих даних.

Оцінюючи роботу в цілому позитивно, варто відзначити окремі недоліки:

- у тексті дисертаційної роботи зустрічаються окремі помилки стилістичного та пунктуаційного характеру;
- окремі речення є завеликими, з декількома вставними конструкціями, що утруднює їх сприйняття, і було б доцільно розділити їх на 2–3 окремі;
- повторення ідентичних приміток під кількома діаграмами не є обов'язковим і можна замінити посиланням на попередньо наведені;
- окремі літературні посилання є застарілими (191 (1947 р.), 192 (1945 р.), 198 (1941 р.), 200 (1959 р.), 201 (1974 р.), 205 (1957), 2012 (1959 р.) та ін.) і доречно розглянути можливість використання більш сучасних джерел.

Вказані зауваження не мають принципового значення та не зменшують наукову та практичну цінність роботи.

У ході ознайомлення із дисертацією виникли наступні запитання дискусійного характеру:

1. Яким ключові механізми ульцерогенної дії саме обраних Вами в роботі НПЗЗ (диклофенак натрію, індометацин, ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен, мелоксикам)?
2. Чому у якості препарату порівняння в роботі Вам обрано саме омепразол?
3. Яка очікувана собівартість запропонованої схеми лікування за комбінованого застосування НПЗЗ та КЕП порівняно з існуючими шляхами зниження ульцерогенної дії НПЗЗ (застосування аналогів простагландинів, інгібіторів протонної помпи)?

10. Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи

Дисертаційна робота ГЛАДКИХ Федора Володимировича на тему «Застосування кріоекстракту плаценти для корекції ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів (експериментальне дослідження)» є закінченим науковим дослідженням, у якому запропоновано вирішення вирішено важливого наукового завдання – корекції ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів шляхом застосування вітчизняного біотехнологічного препарату «Кріоцел – кріоекстракт плаценти».

Таким чином, за актуальністю теми, обсягом, методичним рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих роботах дисертаційна робота Гладких Ф. В. в повній мірі відповідає вимогам, передбаченим пунктами 10 та 11 «Тимчасового порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами, внесеними відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 979 від 21 жовтня 2020 року та № 608 від 09 червня 2021 року) щодо

дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» за спеціальністю «222 – Медицина».

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор
кафедри фармакології та фармакотерапії
Національного фармацевтичного університету
Міністерства охорони здоров'я України



Деримедвідь Л. В.

Підпис Деримедвідь Л. В. засвідчую:
Пров. фарм. науки В. І. Дверницька

