

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертацію Клеванової Вікторії Сергіївни

«Гіпоглікемічна та гіполіпідемічна дія екстракту підземних органів чорноголовника родовикового (*Poterium sanguisorba L.*)», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Актуальність теми.

Цукровий діабет (ЦД) є найбільш поширеним хронічним ендокринологічним захворюванням. За даними експертів ВООЗ до 2030 року кількість хворих на ЦД на земній кулі становитиме близько 438 млн. осіб, серед яких 90% - ЦД 2 типу. Враховуючи темпи поширення цього неінфекційного захворювання, позиттєве застосування антидіабетичних лікарських засобів, малий асортимент засобів рослинного походження, актуальним та пріоритетним є пошук ефективних та безпечних лікарських засобів для його лікування.

Останніми роками рослинні засоби набули вагомого значення в якості гіпоглікемічних агентів. Серед представників родини Rosaceae особливо зацікавлює рід Чорноголовник (*Poterium L.*), чимало видів якого в багатьох країнах світу використовується для лікування діабету. А саме, вид чорноголовник родовиковий, який здавна використовується у різних країнах світу в якості цукрознижуючого засобу в народній медицині та містить у своєму складі тритерпенові сполуки, які виявляють гіпоглікемічну дію.

Зв'язок теми дисертації з науковими державними та галузевими програмами і планами.

Дисертація виконана згідно з планами науково-дослідної роботи кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету за темою: «Експериментальне виявлення речовин синтетичного і природного походження, що мають гіпоглікемічну, гіполіпідемічну, гепатопротекторну, нефропротекторну, депримуєчу, антиоксидантну та

протизапальну активність» (номер державної реєстрації 0115U003877), у якій автор є співвиконавцем.

Основний зміст дисертації та його оцінка.

Дисертацію викладено за традиційною схемою на 161 сторінці комп'ютерного тексту, з яких 138 сторінок основного тексту. Робота містить перелік умовних позначень, вступ, огляд літературних джерел (розділ 1), опис матеріалів та методів дослідження (розділ 2), трьох розділів власних досліджень (розділи 3-5), аналіз та узагальнення результатів, висновки, список літератури і додатки. Робота проілюстрована 17 рисунками та 21 таблицею. Перелік використаних джерел містить 230 джерел, з яких 104 найменувань – кирилицею, 126 – латиницею.

У **вступі** дисертації обґрунтована актуальність дослідження, визначена мета та завдання роботи, наукова новизна, практичне значення одержаних результатів, відомості про апробацію, публікації.

Перший розділ (огляд літератури) складається із чотирьох підрозділів та присвячений темі поширення та захворюваності на цукровий діабет 2 типу у світі, його етіології та патогенетичним механізмам розвитку. Описана фармакотерапія цієї патології рослинними засобами народної медицини різних країн світу та охарактеризовані властивості біологічно активних сполук цих рослин. Обґрунтована доцільність дослідження представників роду Чорноголовник (*Poterium L.*), яким притаманна гіпоглікемічна активність та представлені основні ботанічні характеристики, хімічний склад та застосування чорноголовника родовикового (*Poterium sanguisorba L.*).

У **другому розділі** наведені матеріали та методи фармакологічних та фармакогностичних досліджень. У роботі використані фармакологічні, токсикологічні, біохімічні, морфологічні, фітохімічні методи та методи математичної статистики. Дослідження проведено на 182 білих статевозрілих щурах лінії Вістар з дотриманням відповідних правил та біоетичних норм. Об'єктами фармакологічних досліджень були відвар та екстракт підземних органів чорноголовника родовикового. Якісний аналіз сировини підземних органів та кількісне визначення діючих речовин у екстракті чорноголовника

проведене згідно з вимогами Державної Фармакопеї України. Фармакологічні дослідження були проведені на експериментальних моделях інсулінорезистентності (дексаметазоновий діабет та високожирова дієта), цукрового діабету 2 типу (індуковані фруктозою та введенням стрептозотоцину з нікотинамідом), твіновій гіперліпідемії та моделях ініціації вільнорадикального окиснення *in vitro*.

Третій розділ дисертації присвячений мікроскопічному та фітохімічному дослідженню підземних органів чорноголовника родовикового. Визначений якісний склад сировини підземних органів чорноголовника родовикового та кількісний вміст тритерпенових сапонінів, поліфенольних сполук, флавоноїдів у екстракті підземних органів чорноголовника. Також встановлена оптимальна концентрація екстрагенту (70% етанол) для максимального витягу діючих речовин з кореневища.

У **четвертому** розділі наведені результати скринінгового вивчення гіпоглікемічної активності відвару чорноголовника родовикового за умов його одноразового введення інтактним тваринам, де найбільш виразний гіпоглікемічний ефект встановлений у дозі 10 мл/кг, яку використали в подальших дослідженнях як максимально ефективну. Також на експериментальних моделях дексаметазонового діабету та за умов високожирової дієти з'ясували, що інсулінорезистентність знижується під впливом відвару чорноголовника родовикового, оскільки визначена площа під глікемічною кривою під час орального тесту толерантності до глюкози, а також маса абдомінально-вісцерального жиру була меншою за діабетичний контроль.

П'ятий розділ присвячений вивченню гострої токсичності, дозозалежності гіпоглікемічного ефекту, гіполіпідемічної та антиоксидантної дії екстракту чорноголовника родовикового. Гіполіпідемічна активність вивчалась на щурах з твіноюю гіперліпідемією, а антиоксидантну активність досліджували в умовах *in vitro*. Також, представлені результати комплексної оцінки антидіабетичних властивостей екстракту в умовах діабету, індукованого дієтою з підвищеним вмістом фруктози та за умов введення стрептозотоцину та нікотинамїду. Отримані результати засвідчують, що застосування екстракту

чорноголовника родовикового коригує виявлені порушення вуглеводного, ліпідного обмінів та процесів вільнорадикального окиснення. Проведені дослідження морфоструктури підшлункової залози показали підвищення чисельності ендокриноцитів в панкреатичних острівцях, що може розглядатися як один з імовірних механізмів специфічної дії екстракту чорноголовника родовикового.

Аналіз та обговорення результатів містить узагальнені дані виконаної дисертаційної роботи. Грамотно викладені основні результати, проаналізований зв'язок виявлених властивостей з наявними у екстракті біологічно активними сполуками. Влучно описана доцільність подальшого вивчення чорноголовника родовикового та фітопрепаратів на його основі для створення протидіабетичного засобу.

Робота завершується 10 аргументованими висновками, які повністю відповідають поставленим завданням.

Список використаних джерел представлений у алфавітному порядку, оформлений згідно чинних вимог, містить 230 джерел, з яких 104 найменувань – кирилицею, 126 – латиницею.

Наукова новизна результатів полягає у тому, що уперше експериментально обґрунтований новий напрямок пошуку та створення ефективних та безпечних фітопрепаратів на основі чорноголовника родовикового для використання в якості протидіабетичних засобів для корекції інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2 типу, а також для профілактики супутніх ускладнень та метаболічних порушень. Встановлено, що відвар з підземних органів чорноголовника родовикового здатен покращувати чутливість тканин до інсуліну в умовах дексаметазонового діабету, а на тлі високожирового екзогенного навантаження відвар стримує формування абдомінально-вісцерального ожиріння у тварин. Отримано нові дані щодо гіполіпідемічної активності екстракту з підземних органів чорноголовника родовикового у щурів з твіною гіперліпідемією, що не поступається препарату порівняння кислоті нікотиновій. Поглиблено наукові знання про

антиоксидантну активність екстракту з підземних органів чорноголовника родовикового.

На моделі діабету 2 типу, індукованого фруктозою, екстракт з підземних органів чорноголовника родовикового перевершує метформін за гіпохолестеринемічною активністю. Розширені уявлення про токсикологічні властивості екстракту з підземних органів чорноголовника родовикового та доведена його безпека.

Наукова новизна підтверджена патентом України на винахід № 110444 «Протидіабетичний засіб» та інформаційним листом МОЗ України № 344–2015 «Антидіабетичні властивості екстракту підземних органів чорноголовника родовикового».

Практичне значення результатів роботи полягає у тому, що вони обумовлюють доцільність подальших цілеспрямованих фітохімічних, фармакогностичних та фармакологічних досліджень чорноголовника родовикового та інших представників роду Чорноголовник. Це у майбутньому дозволить запропонувати сучасний ефективний і малотоксичний засіб для комплексної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу та його ускладнень, а також корекції інсулінорезистентності.

Матеріали роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри біофізики, біохімії, фармакології та біомолекулярної інженерії Сумського державного університету, відділу екології і фармакогнозії Дослідної станції лікарських рослин ІАП НААН, кафедри фармакології та лікарської токсикології Національного фармацевтичного університету, відділу експериментальної фармакології та токсикології ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України".

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

Наукові положення дисертаційної роботи Клеванової В.С. мають достатній рівень обґрунтованості й достовірності, оскільки базуються на сучасних, адекватних та інформативних методах та моделях досліджень, мають

достатню кількість спостережень та коректну статистичну обробку результатів. Результати вдало представлені таблицями та ілюстровані рисунками.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, з них 7 статей, 5 з яких опубліковано у фахових вітчизняних виданнях, 2 у зарубіжних виданнях, 9 тез доповідей, 1 патент України на винахід та 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Публікації віддзеркалюють основні положення роботи. Автореферат відповідає структурі та змісту дисертації.

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту й оформлення.

Дисертація та автореферат викладені українською мовою з дотриманням наукового стилю. Їх оформлення в цілому відповідає сучасним вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, посилань на джерела літератури. Проте виникли зауваження та запитання.

Зауваження та побажання.

1. В тексті роботи зустрічаються граматичні та стилістичні вислови, неточності та повторення.
2. В огляді літератури наведена дуже деталізована ботанічна характеристика чорноголовника родовикового. На мою думку, варто було б скоротити цей підрозділ.
3. Перед погодженням до друку автореферату враховані і виправлені граматичні помилки.

Проте вказані зауваження не мають принципового характеру та не впливають на позитивну оцінку роботи і не зменшують її науково-практичного значення.

У плані дискусії хотілось би почути відповіді на наступні запитання:

1. Обґрунтуйте вибір Вами експериментальних моделей для дослідження, оскільки для відвару були використані одні моделі, а для екстракту – інші.

2. Чому Ви не визначали рівень глікозильованого гемоглобіну у дослідженнях, адже це важливий показник, що характеризує тривалість підвищеного рівня глюкози?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Клеванової Вікторії Сергіївни «Гіпоглікемічна та гіполіпідемічна дія екстракту підземних органів чорноголовника родовикового (*Poterium sanguisorba L.*)», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, є закінченою самостійною науково-дослідною роботою, в якій наведені експериментально обгрунтовані результати доцільності подальшого фармакогностичного та фармакологічного дослідження рослин роду Чорноголовник для створення нових антидіабетичних засобів з гіпоглікемічною, гіполіпідемічною та антиоксидантною дією.

За актуальністю теми, науковою новизною, практичним значенням, обсягом проведених досліджень, ступенем обгрунтованості наукових положень, висновків дисертація відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 із змінами, які ставляться до кандидатських дисертацій, а Клеванова Вікторія Сергіївна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук.

Офіційний опонент

завідувач кафедри організації та

економіки фармації і технології ліків

Івано-Франківського національного

медичного університету МОЗ України,

доктор фармацевтичних наук, професор

Д.В. Семенів

Підпис професора Д. В. Семенів засвідчує

