

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора
Гордієнка Анатолія Дмитровича
на дисертацію Товчиги Ольги Володимирівни на тему "Антидіабетична та
органотропна дія засобів із яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) та їх
комбінацій із антигіперглікемічними, діуретичними та гіпоурикемічними
препаратами", подану до спеціалізованої Вченої ради Д.64.605.03 при
Національному фармацевтичному університеті МОЗ України на здобуття
наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю
14.03.05 – фармакологія

Актуальність обраної теми.

Актуальність розробки ефективних препаратів, що коригують вуглеводний обмін, визначається неухильно зростаючим числом пацієнтів, що страждають метаболічними захворюваннями. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я чисельність хворих цукровим діабетом у світі за останні 10 років збільшилася більш ніж в 2 рази, і нині складає 422 млн. чоловік. Більше 80% смертей від діабету відбуваються в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. До 2030 р. діабет стане 7-ою причиною смерті у всьому світі.

Враховуючи стійкі темпи росту захворюваності, коморбідний характер патології, високі ризики виникнення серйозних ускладнень і загрозливих життю станів, усе більш актуальним стає пошук нових шляхів одночасного впливу на чинники патогенезу цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому, а також вдосконалення існуючих методів їх терапії.

Лікувальний ефект багатьох препаратів із лікарських рослин визначається їх багатоконпонентним складом, в той же час недостатньо даних щодо взаємозв'язків метаболічних ефектів фітопрепаратів (спрямованих на обмін вуглеводів, ліпідів, сечової кислоти, електролітів), особливостей їх органопротекторної активності, доцільності комбінованого застосування з антигіперглікемічними, діуретичними та гіпоурикемічними лікарськими препаратами.

В зв'язку з цим привертає увагу яглиця звичайна, багаторічна трав'яниста рослина, яка використовується як харчова, застосовується в народній медицині для лікування захворювань нирок, порушень обміну речовин, широко розповсюджена, невибаглива до умов зростання, здатна формувати велику сировинну базу. Основними активними компонентами рослинної сировини є гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, компоненти білково-полісахаридного комплексу, макро- та мікроелементи. У попередніх роботах охарактеризовано сприятливий вплив на видільну функцію нирок, виразну нефропротекторну та гепатопротекторну дію сухого водного екстракту та настойки з надземної частини рослини (отриманих за стандартними фармакопейними методами).

Гідроксикоричні кислоти та флавоноїди, які входять до складу рослинної сировини виявляють численні механізми антигіперглікемічної та

гіполіпідемічної дії, а притаманний фармакологічним препаратам рослини захисний вплив на стан нирок та печінки є вкрай важливим за порушень обміну вуглеводів.

Антидіабетична дія фармакологічних препаратів яглиці не вивчалася, можливості їх комбінацій із лікарськими препаратами, що впливають на метаболізм глюкози, сечову кислоту, водно-сольовий обмін не оцінювалася.

З огляду на вищезазначене доцільним є дослідження антидіабетичної дії фармакологічних препаратів з яглиці звичайної, визначення їх ефективності та можливості органопротекторної дії на тлі порушень обміну речовин, вивчення їх психотропних ефектів та можливості поєднаного застосування із лікарськими препаратами.

Таким чином, вибір теми дисертації є обґрунтованим, актуальність проблеми, що вирішується у роботі, сумнівів не викликає, як з точки зору її практичного, так і теоретичного значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертацію виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ МОЗ України у рамках тем «Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці» (номер держреєстрації 0103U000478, 2003–2013 рр.) та «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956, 2014–2023 рр.).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Наукові положення дисертаційної роботи Товчиги Ольги Володимирівни мають достатній рівень обґрунтованості й достовірності, оскільки виконані на сучасному науковому рівні, базуються на адекватних методах дослідження, достатній кількості лабораторних тварин та експериментальних моделей, коректній статистичній обробці та інтерпретації результатів. Наукові положення та висновки дисертації є обґрунтованими та узгодженими з метою та завданнями дослідження.

Фактичний матеріал достатньо повно ілюстрований таблицями та рисунками.

Матеріал дисертаційної роботи викладений логічно та послідовно.

Достовірність отриманих у роботі результатів не викликає сумнівів, оскільки базується на сучасних інформативних методах досліджень, коректним обробленням отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертантом вперше теоретично обґрунтовано та підтверджено в експерименті можливість підвищення ефективності та безпечності впливу на перебіг цукрового діабету та метаболічного синдрому, подагри, а також терапії артеріальної гіпертензії та інших станів тіазидовими діуретиками, шляхом застосування фармакологічних препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.), у т.ч. в комбінації з лікарськими препаратами, що застосовуються в стандартній терапії зазначених станів, а саме метформіном, алопуринолом, гідрохлоротіазидом.

Вперше визначено антигіперглікемічну та нормоліпідемічну дію фармакологічних препаратів яглиці звичайної, а також їх помірно виражену психотропну активність.

Показано, що позбавлена екстрагенту настойка яглиці звичайної є більш перспективною для застосування в комбінації з метформіном, в умовах застосування гідрохлоротіазиду або алопуринолу, дія якої більшою мірою спрямована на механізми порушень обміну вуглеводів а екстракту – на порушення обміну електролітів та сечової кислоти.

Виявлено нефропротекторну активність настойки та екстракту в умовах моделей порушень обміну вуглеводів та ліпідів, сприятливий характер взаємодії екстракту з гідрохлоротіазидом.

Дослідженнями впливу фармакологічних препаратів із яглиці звичайної на обмін сечової кислоти доведено збільшення ефективності інгібітора ксантиноксидази алопуринолу за комбінації з екстрактом або настойкою яглиці звичайної, охарактеризовано зміни стану ЦНС у тварин із гіперурикемією в умовах її корекції комбінаціями фармакологічних препаратів із яглиці звичайної із алопуринолом. Розширено існуючі уявлення щодо змін функціонального стану ЦНС в умовах гіпо- та гіперурикемії та вдосконалено наукові підходи до дослідження цих аспектів (застосовано комплексний підхід із визначенням модуляцій пуринового обміну та пов'язаних із ними змін функціонального стану ЦНС).

Показано зменшення гострої токсичності метформіну на тлі фармакологічних препаратів яглиці звичайної.

Доведено, що в комбінації з настойкою яглиці звичайної можливо знизити ефективну дозу метформіну в умовах інсулінорезистентності, глибоких порушень обміну вуглеводів та ліпідів (відновлення чутливості до інсуліну за комбінації з низькою дозою метформіну 50 мг/кг), а також в умовах первинних порушень ліпідного обміну – аліментарної гіперліпідемії, обтяженої інгібуванням ліпопротеїнліпази.

За відсутності ознак токсичної дії встановлено додаткові позитивні ефекти комбінованої терапії (зменшення протеїнурії на 41%, $p < 0,05$). Виявлено переваги комбінації метформіну з настойкою яглиці звичайної в найгострішому періоді та у віддалені терміни алоксанового діабету.

Дисертантом вперше доведено доцільність комбінованого використання екстракту і настойки яглиці звичайної із гідрохлоротіазидом як за відсутності відтворення додаткових порушень обміну речовин, так і в умовах метаболічних зсувів, спричинених надлишком фруктози. Виявлено, що дія фармакологічних препаратів яглиці звичайної спрямована на принципові патогенетичні ланки порушень метаболізму тiazидовими діуретиками: гіпокаліємію та зсуви пуринового обміну (екстракт, підвищення екскреції сечової кислоти на 56%, $p < 0,005$), дисглікемію (настойка, зниження глікемії на 21%, $p < 0,05$).

Доведено, що навіть за обтяжених умов (на тлі надлишку похідних пурину та білків) при комбінованому застосуванні високих доз алопуринолом із настойкою не відбувається зростання токсичності, більш того, на тлі екстракту та настойки яглиці звичайної зменшується гостра токсичність алопуринолу.

Встановлено, що в цих комбінаціях відсутня негативна дія на ЦНС за збереження спрямованості впливу алопуринолу на біохімічні показники мозку (у т.ч. підвищення вмісту сечової кислоти) та наявний позитивний вплив на депресивність, а також фізичну витривалість. Крім того, на моделі алоксанового діабету із обтяженим перебігом, що супроводжується гіпоурикемією, показано можливість корекції останньої при застосуванні настойки яглиці звичайної та її комбінації з метформіном, які також покращують когнітивні функції, знижують тривожність і депресивність.

Значущість праці для науки та практики.

Дані, отримані дисертантом, обґрунтовують доцільність створення лікарських препаратів або дієтичних добавок на основі сировини яглиці звичайної, їх комбінацій із антигіперглікемічними, діуретичними, гіпоурикемічними лікарськими препаратами. При цьому встановлено підвищення ефективності та безпечності метформіну, гідрохлоротіазиду, алопуринолу за їх комбінованого застосування із фармакологічними препаратами яглиці звичайної. Результати щодо взаємозв'язків пуринового обміну та функціонального стану ЦНС, модуляцій цих процесів фітопрепаратами розширюють можливості вдосконалення терапії гіпоурикемічними лікарськими препаратами, як-от алопуринолом.

В інформаційному листі про нововведення у сфері охорони здоров'я за №84 від 2018 р. «Інноваційні перспективи підвищення ефективності та безпечності метформіну шляхом його комбінованого використання з препаратом рослинного походження – настоякою надземної частини яглиці звичайної» наочно висвітлено перспективи вдосконалення фармакотерапії метформіном. Патентом України на винахід № 104448 «Застосування 20% настойки яглиці звичайної на 70% спирті етиловому як засобу з гіпоглікемічною дією» засвідчено вперше встановлену гіпоглікемічну дію позбавленої екстрагенту настойки яглиці звичайної та можливість її застосування при порушеннях вуглеводного обміну. У патенті України на винахід № 111644 «Застосування екстракту яглиці звичайної як засобу з антиалкогольною дією» наведено нові результати щодо органопротекторної дії екстракту яглиці звичайної.

Дисертантом у складі авторського колективу вдосконалено методичні підходи до моделювання ниркової патології для фармакологічних експериментів, що узагальнено в методичних рекомендаціях «Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень» (протокол ДЕЦ МОЗ України № 7, 2009 р.).

У монографії «Лекарственные растения, почки и обмен мочевой кислоты», співавтором якої є дисертант, узагальнено численні дані щодо рослинних БАР та лікарських рослин світової флори, яким притаманні сприятливі ренальні ефекти та нормалізувальний вплив на пуриновий обмін, висвітлено перспективи подальших досліджень у цьому напрямку, а також особливості методичних підходів при здійсненні експериментів у цій галузі.

Результати роботи використано ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС», який планує впровадження у виробництво нових засобів на основі сировини надземної

частини яглиці звичайної для корекції розладів метаболізму вуглеводів та сечової кислоти (акт впровадження від 13.09.2018 р.).

Важливо, що дисертантом досліджено можливості профілактичного використання рослинної сировини яглиці звичайної. У рамках діяльності кластеру, що об'єднує НФаУ, ХДУХТ, Національну академію Національної гвардії України, співробітниками ХДУХТ під керівництвом проф. Євлаш В.В., розроблено склади сумішей для створення функціональних харчових продуктів та кондитерських виробів із низьким вмістом легкозасвоюваних вуглеводів та включенням яглиці звичайної. ТОВ «Кондитерська фабрика «Солодкий світ» (підтверджено актом впровадження від 21 травня 2018 р.) виготовлено дослідну партію цих продуктів. Фармакологічними дослідженнями дисертанта доведено їх безпечність та наявність позитивних ефектів.

Результати дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», фармакології Івано-Франківського національного медичного університету, фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедри фармації Таджицького національного університету, у науковий процес відділу фармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».

Оцінка змісту дисертації та її оформлення. Дисертаційна робота складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел літератури (660 посилань, з них 129 із кириличною графікою, 531 – із латинською) та додатків.

Обсяг основного тексту дисертації складає 312 сторінок друкованого тексту, її ілюстровано 74 таблицями та 88 рисунками. Оформлення дисертації відповідає вимогам "До оформлення дисертацій, затверджених Наказом МОН України №40 від 12.01.2017р".

Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації викладені в опублікованих працях і відповідають результатам досліджень, представлених у розділах дисертації.

Вступ дисертації включає дані щодо актуальності, мети та завдання дослідження, методів дослідження, наукової новизни, практичного значення, зв'язку роботи з плановою НДР, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертації, обсягу і структури, публікацій.

В огляді літератури проаналізовано та узагальнено літературні дані стосовно досліджуваної теми: цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому як пандемії сучасності: можливості застосування препаратів рослинного походження та їх комбінацій з іншими засобами; значення зсувів балансу «натрій–калій» у розвитку порушень обміну вуглеводів та ліпідів та можливості збільшення ефективності та безпечності салуретиків; гіперурикемії як двоїстого чинника: складової патогенезу «хвороб цивілізації» та захисного

фактору щодо нервової системи, сучасним підходам до фармакологічної корекції гіперурикемії в цьому контексті; яглиці звичайній (*Aegorodium podagraria* L.) як перспективній сировині для створення препаратів метаболічної дії, у т.ч. комбінованих. Зміст розділу свідчить про високу кваліфікацію дисертанта.

Розділ «Матеріали та методи»

При проведенні досліджень дисертантом використано фармакологічні, токсикологічні, біохімічні, імунобіохімічні, гістологічні та статистичні методи.

Дослідження проведено на білих рандомбредних статевозрілих мишах та білих рандомбредних статевозрілих щурах обох статей з дотриманням міжнародних та національних біоетичних норм та принципів, що засвідчено висновком комісії з біоетики НФаУ.

Автором використано загальноприйняті сучасні експериментальні моделі та методи.

Методичний рівень дослідження є достатньо сучасним. Комплекс обраних методів адекватний поставленій меті та задачам.

Третій розділ присвячений дослідженню впливу фармакологічних препаратів яглиці на метаболічні процеси: на взаємозв'язок обміну глюкози, ліпідів, електролітів та сечової кислоти в інтактних тварин за курсового введення, на глікемію в інтактних тварин за одноразового введення, дослідженню впливу фармакологічних препаратів яглиці в умовах інсулінорезистентності, спричиненої дексаметазоном, антигіперглікемічній, гепато- та нефропротекторній ефективності фармакологічних препаратів яглиці на моделі алоксанового цукрового діабету, дослідженню гіполіпідемічної дії фармакологічних препаратів яглиці на моделі ліпідного навантаження, в умовах порушень обміну речовин, спричинених етанолом та можливостям застосування яглиці звичайної у складі дієтичних добавок або функціональних харчових продуктів.

За результатами дослідження встановлено, що позбавлена екстрагенту настойка яглиці звичайної вірогідно зменшує глікемію в інтактних щурів за глюкозного навантаження в дозах 0,5; 1; 5 мл/кг одноразово, за менш виразного впливу на базальну глікемію, який виявляється лише в дозі 1 мл/кг. За курсового введення настойка у дозі 5 мл/кг зменшує базальну глікемію на 9,7% ($p < 0,05$) та площу під глікемічними кривими – на 13% ($p < 0,05$).

В умовах дексаметазон-індукованої інсулінорезистентності в щурів настойка яглиці в дозі 1 мл/кг яглиці зменшує площу під глікемічними кривими на 13% ($p < 0,05$).

На моделі алоксанового діабету у мишей настойка яглиці (1 і 5 мл/кг та екстракт яглиці (1 г/кг) за лікувального курсового режиму введення чинять достовірну гіпоглікемічну дію, перевершуючи збір «Арфазетин» (настій, 18 мл/кг), екстракт нормалізує динаміку маси тіла та збільшує виживаність, настойка нормалізує вміст сечової кислоти в крові (знижений в нелікованих тварин). На вказаній моделі ефективну дію виявляє і екстракт яглиці, який вірогідно зменшує глікемію на 47%.

Екстракт яглиці (1 г/кг), настойка яглиці (5 мл/кг) покращують гістоструктуру нирок та печінки, протидіють розвитку некрозу, білковій інфільтрації каналців нирок. Екстракт зменшує креатинінемію та сприяє зниженню протенурії. За сукупністю даних найефективнішими є екстракт (1 г/кг) та настойка (1 мл/кг).

Екстракт у дозі 1 г/кг та настойка в дозі 1 мл/кг при курсовому внутрішньошлунковому введенні (7 днів) чинять антигіперліпідемічну дію в умовах ліпідного навантаження в щурів. Екстракт у дозі 1 г/кг достовірно зменшує вміст тригліцеридів, настойка в дозі 1 мл/кг – вміст загальних ліпідів у плазмі крові.

В умовах одноразового внутрішньошлункового введення етанолу щурам (9 г/кг в/ш) екстракт яглиці (100 мг/кг та 1 г/кг) та настойка яглиці (5 мл/кг) за профілактичного курсового режиму введення зменшують вміст тригліцеридів та холестеролу та підвищують концентрацію фосфоліпідів у печінці, за виразністю дії вони переважають препарат порівняння фенофібрат (100 мг/кг) або не поступаються йому. У дослідженні терміни не спостерігали гіперліпемії після введення етанолу, рівень тригліцеридів у плазмі крові зменшувався.

У наступному четвертому розділі дисертації представлені результати експериментів з вивчення психотропних ефектів фармакологічних препаратів яглиці: дослідження впливу на стан ЦНС та фізичну витривалість у інтактних тварин, фармакодинамічної взаємодії фармакологічних препаратів яглиці із речовинами, що пригнічують та збуджують ЦНС (дослідження ефектів фармакологічних препаратів яглиці на тлі депресогенної дії резерпіну, взаємодії фармакологічних препаратів яглиці із етанолом, із тіопенталом натрію, із кофеїн-бензоатом натрію).

Досліджувані фармакологічні препарати яглиці звичайної не чинять токсичної дії на ЦНС. Серед психотропних ефектів найбільш значущим є антидепресивний ефект екстракту, який є залежним від дози та статі лабораторних тварин (виявляється в дозі 100 мг/кг у мишей-самок у тесті поведінкового відчаю за критерієм зниження тривалості іммобільності), супроводжується тенденцією до зменшення ознак тривожності в тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту та достовірним збільшенням фізичної витривалості в тесті плавання до виснаження за відсутності виразних змін локомоторної активності в тесті відкритого поля. Настойка в дозах, які забезпечують сприятливі екстрацеребральні метаболічні ефекти (1 і 5 мл/кг), переважно не змінює функціональний стан ЦНС.

Показано, що екстракт яглиці (100 мг/кг та 1 г/кг) та настойка яглиці (1 і 5 мл/кг) за курсового введення не впливають на зниження температури тіла та блефароптоз, спричинені резерпіном у щурів.

Екстракт в дозі (100 мг/кг та 1 г/кг) та настойка яглиці звичайної (1 і 5 мл/кг) не посилюють пригнічувальну дію етанолу на ЦНС. Екстракт яглиці в дозі 1 г/кг за курсового введення достовірно зменшує тривалість етанолового наркозу в мишей, екстракт у дозі 100 мг/кг зменшує час настання наркозу.

Екстракт та настойка яглиці за курсового введення не посилюють пригнічувальну дію тіопенталу натрію на ЦНС у мишей, більш того, настойка

здатна до зменшення його ефектів. У дозі 1 мл/кг вона достовірно зменшує частку тварин, у яких тіопентал натрію спричиняє стан наркозу та зменшує тривалість сну. За виразністю останній ефект є зіставлюваним із таким екстракту звіробою в дозі 100 мг/кг.

Показано, що екстракт яглиці звичайної в дозі 100 мг/кг посилює антидепресивну дію кофеїн-бензоату натрію у мишей, а в дозі 1 г/кг усуває вплив цього препарату на депресивність. Обидва препарати не пригнічують дослідницьку активність, нейтральні щодо емоційних та вегетативних реакцій або сприяють їх зменшенню на тлі кофеїн-бензоату натрію (10 мг/кг), зменшують індуковану ним (у дозі 120 мг/кг) тривожність.

У п'ятому розділі представлені результати з вивчення модуляції ефектів метформіну фармакологічними препаратами яглиці: впливу фармакологічних препаратів яглиці на гостру токсичність метформіну, впливу комбінації настойки яглиці та метформіну на обмін вуглеводів у інтактних тварин, на дексаметазон-індуковану інсулінорезистентність, ефективність комбінації настойки яглиці з метформіном на тлі порушень метаболізму, спричинених надвисокими дозами дексаметазону, дослідженню ефективності комбінації настойки яглиці з метформіном на моделі алоксанового цукрового діабету, а також в умовах аліментарної гіперліпідемії, обтяженої інгібуванням ліпопротеїнліпази.

Показано, що за профілактичного введення екстракт яглиці (1 г/кг внутрішньошлунково) і позбавлена екстрагенту настойка яглиці (1 мл/кг внутрішньошлунково) зменшують гостру токсичність метформіну у інтактних мишей. У дозі 1 мл/кг настойка дозволяє зменшити ефективну дозу метформіну в умовах тесту толерантності до глюкози з 400 мг/кг до 200 мг/кг у інтактних щурів, зумовлює вірогідне зниження площі під глікемічними кривими за комбінації із субтерапевтичною дозою метформіну 100 мг/кг у щурів із викликаною дексаметазоном (0,125 мг/кг) інсулінорезистентністю.

При дослідженнях глибоких порушень метаболізму, спричинених дексаметазоном в дозі 5 мг/кг, настойка яглиці (1 мл/кг) посилює вплив низької дози метформіну (50 мг/кг) на обмін вуглеводів, вірогідно зменшуючи глікемію на тлі екзогенного інсуліну на 26%, чинить сприятливі метаболічні та ренальні ефекти (усунення протеїнурії та ферментурії, нормалізація екскреції та вмісту K^+ в плазмі крові, збільшення кліренсу сечовини, протидія зростанню екскреції сечової кислоти), не призводить до подальших зсувів вмісту глутамату та ГАМК у головному мозку, а також вмісту кортизолу в плазмі крові.

В умовах аліментарної гіперліпідемії, обтяженої інгібуванням ліпопротеїнліпази, настойка яглиці в дозі 1 мл/кг та метформін в дозі 50 мг/кг у комбінації повністю нормалізують площу під глікемічними кривими. Під впливом комбінації збережена нормалізація ліпідного складу печінки, а також гістоструктури нирок, знижується активність ксантиноксидази печінки та нирок, за підтримання нормоурикемії не підвищується екскреція сечової кислоти.

У щурів на моделі алоксанового діабету в період максимально вираженого ушкодження β -клітин алоксаном (через 72 год) комбінація

настойки яглиці (1 мл/кг) із метформіном (100 мг/кг) не виявляє токсичної дії та забезпечує переваги перед монотерапією, сприяючи нормалізації гістоструктури печінки та підшлункової залози, не чинить нефротоксичної дії, нормалізує баланс ПОЛ/АОС.

У віддалені терміни алоксанового діабету в мишей (3 тиждень) комбінація настойки яглиці (1 мл/кг) із метформіном (125 мг/кг) нормалізує урикемію та глікемію виразніше, ніж метформін при монотерапії, настойка яглиці та метформін *per se* пригнічують активність ксантиноксидази печінки. Настойка чинить антидепресивну дію, зменшує ознаки тривожності, покращує когнітивні функції, що збережено і в комбінації з метформіном. За сукупністю даних настойка яглиці є ефективнішою на моделях порушень обміну вуглеводів, ніж екстракт яглиці.

У наступному шостому розділі дисертації представлені результати експериментів з модуляції ефектів гідрохлортіазиду фармакологічними препаратами яглиці: впливу фармакологічних препаратів яглиці на ефекти гідрохлоротіазиду та на метаболічні процеси за умов порушень обміну речовин, спричинених фруктозою в поєднанні з гідрохлоротіазидом.

Встановлено, що після одноразового введення екстракт яглиці (100 мг/кг та 1 г/кг) усуває гідроуретичний ефект гідрохлоротіазиду в дозі 20 мг/кг у щурів. В умовах курсового (16 днів) введення гідрохлоротіазиду в дозі 80 мг/кг у комбінації з екстрактом (100 мг/кг та 1 г/кг) при адекватному калійурезі збережена нормакаліємія (на тлі гідрохлоротіазиду *per se* каліємія зменшена на 20% ($p < 0,05$); як коректор каліємії екстракт у дозі 1 г/кг не поступається калію хлориду в еквівалентній за вмістом катіону калію дозі. Екстракт яглиці звичайної чинить гіпоазотемічну дію та урикозуричний ефект.

За умов десятитижневого споживання надлишку фруктози (10% розчин замість питної води) та введення гідрохлоротіазиду (20 мг/кг) щурам екстракт (1 г/кг) виявляє гіпоурикемічну дію, підтримує видільну функцію нирок в умовах додаткових порушень пуринового обміну (інгібування урикази), не порушуючи її за нормоурикемії та вірогідно зменшуючи екскрецію білка на 48%. Настойка (1 мл/кг) і в умовах даної моделі достовірно знижує глікемію на 21% та екскрецію білка на 52%, не порушуючи видільну функцію нирок.

Настойка та екстракт не спричиняють негативних змін метаболізму ліпідів. Екстракт яглиці (1 г/кг) забезпечує зменшення вмісту ТБК-реактивних у еритроцитах, екстракт яглиці (1 г/кг) та настойка яглиці (1 і 5 мл/кг) сприяють підтриманню нормального вмісту церулоплазміну в плазмі крові. За сукупністю результатів більша ефективність за комбінації з гідрохлоротіазидом притаманна екстракту яглиці.

У сьомому розділі дисертації представлені результати експериментів з модуляції ефектів алопуринолу фармакологічними препаратами яглиці: впливу фармакологічних препаратів яглиці на гостру токсичність алопуринолу, ефектів настойки яглиці на тлі токсичних доз алопуринолу в умовах надлишку похідних пурину та білків у щурів, ефективності алопуринолу на тлі фармакологічних препаратів яглиці в мишей, змінам функціонального стану

ЦНС у мишей із гіпо- та гіперурикемією та впливу фармакологічних препаратів яглиці за хронічного введення алопуринолу.

Показано, що за профілактичного введення екстракт яглиці (1 г/кг внутрішньошлунково) і позбавлена екстрагенту настойка яглиці (1 мл/кг внутрішньошлунково) зменшують гостру токсичність алопуринолу у інтактних мишей.

Настойка яглиці (1 мл/кг) не посилює токсичну дію алопуринолу (50 мг/кг) у щурів, які отримували надлишок похідних пурину та білків, виявляючи нейтральність щодо гістоструктури нирок в умовах їх тяжкого ураження, забезпечуючи антипротеїнуричну дію, підтримуючи реабсорбції Na^+ зі зниженням його екскреції, зменшенням натріємії на тлі збереження нормокаліємії, також вона нормалізує кліренс сечовини, не перешкоджає інгібуванню ксантиноксидази алопуринолом.

На моделі гіперурикемії, спричиненої одноразовим введенням калію оксонату (250 мг/кг) мишам, за комбінованого застосування алопуринолу в субтерапевтичній дозі 2,5 мг/кг із настойкою яглиці (1 мл/кг) або екстрактом яглиці (1 г/кг) забезпечується достовірно пригнічення ксантиноксидази, нормоурикемічна дія збережена на тлі екстракту та достовірно підвищується на тлі настойки.

За тритижневого введення калію оксонату настойка (1 мл/кг) або екстракт (1 г/кг) не перешкоджають повному інгібуванню ксантиноксидази алопуринолом (10 мг/кг).

Після тритижневого відтворення гіперурикемії введенням калію оксонату (250 мг/кг внутрішньошлунково двічі на добу) у мишей виявляється зменшення ознак тривожності в тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту, а також ознак депресивності в тесті поведінкового відчаю, що за результатами кореляційного аналізу може бути асоційоване зі змінами урикемії.

В умовах корекції алопуринолом оксонат-індукованої гіперурикемії вплив на тривожність збережений, проте депресивність тварин зростає на 41% ($p < 0,05$). Екстракт яглиці (1 г/кг) та настойка яглиці (1 мл/кг) в цих умовах не чинять негативної дії на ЦНС, у комбінації з алопуринолом вони протидіють підвищенню ознак депресивності. Екстракт яглиці не змінює тривожність, а настойка наближує її до такої інтактних тварин та відновлює фізичну витривалість, зменшену на тлі калію оксонату та алопуринолу.

На тлі калію оксонату *per se* як і на тлі алопуринолу *per se* підвищується концентрація сечової кислоти в тканинах мозку. В умовах корекції алопуринолом спричиненої калію оксонатом гіперурикемії підвищення вмісту сечової кислоти в тканинах мозку не виявляється, за введення в цих умовах екстракту або настойки яглиці підвищення збережене, при цьому відбувається зменшення вмісту ГАМК та підвищення – аспартату та глутамату. Екстракт та особливо настойка яглиці нормалізують концентрацію серотоніну в тканинах мозку, збільшену в умовах корекції алопуринолом гіперурикемії, спричиненої калію оксонатом. Результати досліджень центральних ефектів екстракту та

настойки яглиці за цих умов підтверджують відсутність негативних змін стану ЦНС.

У розділі "Аналіз та узагальнення результатів" дисертант досить кваліфіковано підсумовує та аналізує результати, викладені у попередніх розділах дисертації. Розділ написано чітко та логічно, що дозволило вдало систематизувати експериментальний матеріал, отриманий дисертантом у дослідженнях. Товчига Ольга Володимирівна, ґрунтуючись на даних наукової літератури та результатах власних досліджень, вдало інтерпретує виявлені антидіабетичну та органотропну дію засобів із яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) та їх комбінацій із антигіперглікемічними, діуретичними та гіпоурикемічними препаратами, у т.ч. на моделях цукрового діабету. Обговорення отриманих результатів проведено глибоко та всебічно, що дозволило зробити науково обґрунтовані висновки, які відповідають поставленій у роботі меті та завданням.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації.

Автореферат дисертації Товчиги Ольги Володимирівни повністю відображає її зміст. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 46 наукових робіт, у т.ч. 1 монографія, 28 статей у наукових фахових виданнях, із яких 5 статей у профільних зарубіжних журналах, які входять до міжнародних наукометричних баз, 7 статей в інших іноземних виданнях, 12 тез доповідей, 2 патенти України на винахід, 1 інформаційний лист, 1 методичні рекомендації.

Зауваження щодо змісту дисертації:

1. В розділі 3, С. 118, 2 абзац замість препарат порівняння *відновлював рівень* ТГ та ФЛ у печінці (див. табл. Б.7) правильно було б написати препарат *відновлював вміст* ТГ та ФЛ у печінці.

В розділі 5, С. 171, 3 абзац замість *знижувався лише рівень білка сечі* порівняно з показником групи МП (це узгоджується із даними, отриманими на мишах із АД, розділ 3.4). – *знижувався лише вміст білка сечі*.

2. В розділі 6, С. 207, 4 абзац у 5 групі тварин Фруктоза + гідрохлоротіазид + настойка ЯЗ, 1 мл/кг (Ф+ГХТЗ+Н1) і в 6 групі тварин Фруктоза + гідрохлоротіазид + настойка ЯЗ, 5 мл/кг (Ф+ГХТЗ+Н5) правильно було б написати замість *Н1 – НЯ 1 мл/кг*, а замість *Н5 – 5 мл/кг*.

3. У таблиці Б.12 додатків у примітках не вказано *n* – *кількість тварин в експерименті*.

Подекуди трапляються орфографічні та синтаксичні помилки.

Запитання, які виникли в процесі рецензування:

1. Який основний механізм дії фармакологічних препаратів яглиці звичайної, що досліджені в роботі?

2. Який механізм антигіперліпідемічної дії настойки і екстракту із яглиці звичайної?

3. Які подальші перспективи досліджених в роботі фармакологічних препаратів?

4. Які відомі Вам з літератури інноваційні напрямки пошуку лікарських препаратів для лікування сахарного діабету?

Зазначені зауваження не мають принципового характеру і суттєво не впливають на науково-практичну цінність дисертації, яка в цілому заслуговує високої оцінки.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Товчиги Ольги Володимирівни "Антидіабетична та органотропна дія засобів із яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) та їх комбінацій із антигіперглікемічними, діуретичними та гіпоурикемічними препаратами" є завершеною науково-дослідною працею, у якій наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми, пов'язаної з підвищенням ефективності та безпечності впливу на перебіг цукрового діабету та метаболічного синдрому шляхом застосування фармакологічних препаратів яглиці звичайної, в т.ч. у комбінаціях із метформіном, збільшення безпечності тiazидових діуретиків за комбінованого використання зазначених фармакологічних препаратів із гідрохлоротіазидом, а також у доклінічних дослідженнях розкрито нові перспективи впливу на пуриновий обмін та спряжені метаболічні шляхи, функціональний стан центральної нервової системи при застосуванні фармакологічних препаратів яглиці звичайної у комбінаціях із алопуринолом.

За актуальністю, новизною, практичним значенням, ступенем оприлюднення та загальним науковим рівнем робота повністю відповідає вимогам "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (із змінами), які висуваються до докторських дисертацій, а її автор, Товчига Ольга Володимирівна, заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент

Професор кафедри органічного синтезу і нанотехнологій Національного технічного університету (Харківський політехнічний інститут)
доктор фармацевтичних наук, професор

 А.Д. Гордієнко

Підпис А.Д. Гордієнка засвідчую:

Вчений секретар Національного технічного університету (Харківський політехнічний інститут)

 Ю.О. Заковоротний

