

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Садогурської Катерини Володимирівни  
«Експериментальне дослідження токсичних та фармакологічних властивостей  
нанохрому цитрату», подану до спеціалізованої вченої ради  
Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України  
на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук  
за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

**Актуальність теми.** Поширеність цукрового діабету, поява важких ускладнень хворих цієї хворобою, незважаючи на винахід в останні роки нових лікарських засобів, ставить перед експериментаторами і клініцистами нові завдання щодо пошуку ефективних сполук, які можуть потенціювати лікувальний вплив існуючих препаратів. В останні роки звернули увагу на хром, що у якості мікроелементу грає важливу роль у вуглеводному обміні. У складі низькомолекулярного органічного комплексу – фактору толерантності до глюкози, а також дієтичних добавок, які рекомендують вживати при цукровому діабеті II типу хром, покращує чутливість організму до інсуліну. Перспективним є створення нових медикаментозних препаратів за допомогою нанотехнологій, що відкриває можливість посилення фармакологічної дії існуючих лікарських засобів та набуття ними інших корисних властивостей. Застосування наночастинок для підвищення ефективності фармакологічних засобів заснована на тому, що завдяки низькій особливості, пов'язаних з їх розміром, вони володіють унікальним поєднанням оптичних, електронних, магнітних, каталітичних і інших властивостей, які не притаманні металам і іншим лікам звичайного розміру в традиційному дозуванні. Отримання нанохрому цитрату, що позитивно впливає на біохімічні процеси в організмі, дозволило поставити за мету дисертаційної роботи Садогурської К. В. з'ясувати токсикологічні і фармакологічні властивості цієї сполуки хрому з метою створення на його основі лікарського засобу з протидіабетичною активністю, що визначає її актуальність та своєчасність.

**Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри фармації Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти дії препаратів з антиоксидантною активністю» (номер держреєстрації 0111U006496) та «Фармакологічне та фармакоекономічне обґрунтування застосування засобів з антиоксидантною активністю за ушкодження нирок та органів травлення» (номер держреєстрації 0116U002932), у яких автор є співвиконавцем.

**Характеристика змісту роботи.** Дисертація побудована відповідно до вимог Наказу № 40 від 12.01.2017 р. МОН України і містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, список використаних джерел, додатки. Загальний обсяг дисертації становить 165 сторінок друкованого тексту. Робота проілюстрована 20 таблицями та 27 рисунками. Перелік використаних джерел містить 250, з яких 145 найменувань – кирилицею, 105 – латиницею.

У **вступі** обґрунтовано актуальність проблеми, визначені мета, завдання, об'єкт і предмет дослідження, сформульовано наукову новизну та практичне значення роботи, визначено особистий внесок автора, наведені дані про апробацію отриманих результатів.

В **огляді літератури** проаналізовано та узагальнено літературні дані стосовно досліджуваної теми. Даний розділ під назвою «Сучасний стан нанофармакології та перспективи застосування нанопрепаратів хрому у медичній практиці» складається з двох підрозділів – «Досягнення нанофармакології та профіль безпеки нанопрепаратів», а також «Біологічна активність хрому та потенційні можливості застосування нанохрому цитрату у медичній практиці».

У **другому розділі «Матеріали та методи дослідження»** наведено дизайн дослідження та характеристика методів, які були застосовані автором для досягнення поставленої мети.

Дослідження були проведені на 382 тваринах: 370 білих несліпих щурах (322 самця, 48 самиць) та 12 кролях обох статей породи Шиншила, які утримувалися згідно з прийнятими біоетичними нормами та дотримання принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986 р.), закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» №3477-IV від 21.02.2006 р. зі змінами, Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №249 від 01.03.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Дотримання зазначених вимог засвідчено висновком комісії з питань біомедичної етики БДМУ (протоколи № 9 від 19.06.2014 р.; № 3 від 16.11.2017 р.).

У роботі були використані такі методи дослідження: фармакологічні (моделювання дексаметазонового ЦД, визначення дезінтоксикаційної функції печінки); токсикологічні (дослідження гострої та підгострої токсичності, впливу на параметри кардіо- та гемодинаміки в гострому експерименті); функціональні; біохімічні; гістологічні; статистичні.

**Третій розділ** «Вивчення токсичності нанохрому цитрату за різних шляхів та режимів уведення» починається зі встановлення гострої токсичності НХЦ за різних шляхів (внутрішньошлунковий, внутрішньоочеревинний, внутрішньовсний) та режимів (одноразово, тривало) уведення. Отримані дані визначили, що НХЦ при внутрішньошлунковому введенні належить до речовин III класу токсичності (помірно токсичні), а при внутрішньоочеревинному і внутрішньовсному до II класу токсичності (високотоксичні речовини). Тобто токсичність НХЦ при внутрішньошлунковому введенні була в 40 разів менша, ніж при парентеральному. Картина гострого отруєння щурів характеризувалася депримуєчим впливом на ЦНС. НХЦ за тривалістю впливу протягом 14 діб у дозах 0,04 мг/кг, 0,11 мг/кг не впливав на рухову активність, масу тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів (печінка, нирки, серце, легені, селезінка, підшлункова залоза), а також на морфоструктуру. При тривалому введенні в дозі 0,22 мг/кг – НХЦ зменшував рухову активність щурів, пригнічував дихання пропорційно введеній дозі, гальмував приріст маси тіла тварин, зменшував

масовий коефіцієнт легенів, в спітслії бронхів та проксимальних канальцях нирок виникали деструктивні зміни. У периферійній крові тварин за тривалого введення НХЦ у дозі (0,01 мг/кг) вірогідних змін з боку показників крові не визначено, однак у більших дозах (0,04 мг/кг, 0,11 мг/кг, 0,22 мг/кг) знижувався гемоглобін та зростала кількість лейкоцитів при незмінному вмісті ШОЕ та еритроцитів.

**Четвертий розділ** присвячений дослідженню механізму та можливої корскції токсичної дії НХЦ. Встановлено, що при введенні НХЦ в умовно-ефективній дозі 0,01 мг/кг впродовж 14 днів в організмі тварин пригнічується інтенсивність вільнорадикального окиснювання ліпідів (ТБК-АП та ОМБ) на фоні антиоксидантного захисту (зростає АОА та вміст вільних SH-групи). Дисертант робить висновок, що антиоксидантний ефект НХЦ може бути пов'язаний з гіпоглікемічною дією завдяки покращенню утилізації глюкози тканинами та енергетичного метаболізму в цілому. НХЦ в токсичних дозах проявляє прооксидантну активність – зростає вміст ТБК-АП, показників ОМБ в плазмі крові та печінці на тлі пониження активності показників системи антиоксидантного захисту (КТ, вільні SH-групи, Г-SH). Надалі, завдяки застосуванню антиоксидантного препарату тіотриазоліну, дисертант намагалася коригувати прооксидантну дію токсичних доз нанохрому цитрату (тіотриазолін ввели внутрішньоочерсвинно в дозі 100 мг/кг на тлі НХЦ в дозі 3 мг/кг). Після введення тіотриазоліну зросла антиоксидантна активність на фоні зменшення ТБК-АП та ОМБ. Застосування тіотриазоліну стримує токсичний вплив НХЦ на організм, що сприяє збільшенню виживаності та зменшенню смертності тварин.

**П'ятий розділ** присвячений дослідженню фармакологічних властивостей НХЦ. Засновуючись на методичних рекомендаціях, згідно яким гіпоглікемічну активність нової речовини оцінюють за змінами концентрації глюкози в крові тварин після її одноразового введення, досліджували гіпоглікемічний вплив НХЦ після одноразового та тривалого введення інтактним тваринам в різних дозах. НХЦ проявив найбільший гіпоглікемічний ефект при введенні в дозі 0,01 мг/кг. Гіпоглікемічна активність НХЦ зберігається і зростає при внутрішньошлунковому і парентеральному шляхах введення. Із збільшенням курсової дози гіпоглікемічна

дія НХЦ зменшується і навпаки (обсрнсно пропорційна залежність). На тлі експериментального дексаметазонового цукрового діабету НХЦ виявляє антигіперглікемічну дію (вдвічі зменшує концентрацію глюкози в плазмі крові), нормалізує вміст інсуліну в сироватці крові та зменшує інсулінорезистентність тканин (індекс НОМА-IR) до рівня інтактних тварин. За антигіперглікемічною активністю, коригуючим впливом на вміст інсуліну та індексом інсулінорезистентності (НОМА-IR) НХЦ при експериментальному цукровому діабеті не поступається препарату порівняння метформіну, а протекторний вплив на гістоструктуру підшлункової залози виражений більше, ніж у метформіну. Коригувальний гіпоглікемічний ефект НХЦ при експериментальному цукровому діабеті супроводжується нормалізацією порушених показників ліпідного обміну. У сироватці крові тварин з експериментальним цукровим діабетом, лікованих НХЦ, вміст загальних ліпідів знизився на 20,9%, загального холестерину на 36% при зростанні вмісту ЛПВЩ на 53,4% поряд з відсутністю впливу НХЦ на вміст загального білка, альбуміну, креатиніну, сечової кислоти та загального білірубіну. НХЦ також підвищував осмотичну резистентність мембран еритроцитів, що свідчить про його мембраностабілізуючу дію. Вплив НХЦ на функціональну діяльність нирок залежить від уведеної дози. При тривалому (14 діб) щоденному введенні НХЦ в дозах (0,01 мг/кг, 0,02 мг/кг) зміни в роботі нирок менш виразні, а при збільшенні дози (0,04 мг/кг) нарастають ознаки нефротоксичності – на тлі гіперкаліємії: зменшується швидкість клубочкової фільтрації, зростає гіперазотемія, збільшуються ниркові втрати білка організмом. НХЦ скорочує тривалість тіопенталового сну – наркозу завдяки ймовірному посиленню детоксикуючої функції печінки.

**Аналіз та узагальнення результатів** викладсно відповідно до послідовності завдань роботи та розділів власних досліджень. Дисертант зупиняється на доцільності створення хромовмісних речовин, що відіграють значну роль у вуглеводному та ліпідному обміні, регулярній продукції інсуліну, пояснює фармакодинаміку нанохрому цитрату в залежності від дози.

## **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше здобувачем визначені параметри токсикологічної характеристики нової наносполуки хрому – НХЦ при різних шляхах та вибраних режимах введення в організм, визначені основні фармакологічні властивості зі встановленням фармакодинамічної залежності «доза – ефект». Згідно з токсикологічною класифікацією речовин для внутрішньошлункового введення НХЦ належить до III класу (помірно токсичні речовини), а за парентсрального (внутрішньовенно, внутрішньоочеревинно) – до II класу (високотоксичні речовини). Основними органами-мішенями токсичної дії НХЦ є дихальна система і нирки. Уперше доведено обернено пропорційну залежність гіпоглікемічної активності НХЦ у широкому діапазоні доз (0,25-5% від ДЛ<sub>50</sub>) за різних шляхів введення, що зменшується при збільшенні доз, зберігається і посилюється за тривалих уведеннь. Найвиразніший гіпоглікемічний ефект НХЦ виявлений в умовно-ефективній гіпоглікемічній дозі (0,01 мг/кг). Вперше на моделі експериментального (дексаметазоніндукованого) цукрового діабету встановлено протидіабстичну ефективність застосування НХЦ в порівнянні з протидіабетичним препаратом метформіном. За антигіперглікемічною активністю, коригувальним впливом на вміст інсуліну, індексом інсулінорезистентності, гіполіпідемічним ефектом НХЦ не поступається референс-препарату метформіну, а захисний вплив на гістоструктуру підшлункової залози виразніший, ніж у метформіну. На тлі експериментального цукрового діабету вперше виявлені мембраностабілізуючі властивості НХЦ (підвищення осмотичної резистентності мембран еритроцитів). Уперше з'ясовано дозозалежний зв'язок впливу НХЦ на функції органів і систем, що беруть участь у процесах детоксикації та елімінації (печінка, нирки), а також на діяльність серця, системну гемодинаміку, стан про- та антиоксидантного балансу. В низькій, умовно-ефективній гіпоглікемічній дозі (0,01 мг/кг) НХЦ підвищує активність ферментів антиоксидантного захисту, а в токсичних дозах (3; 4,47 мг/кг) виявляє прооксидантну активність. Вперше доведено коригувальний вплив на прооксидантну активність та токсичність високих доз НХЦ вітчизняного

антиоксидантного препарату тіотриазоліну з подовженням виживаності та зменшенням смертності.

**Практичне значення отриманих результатів.** В роботі проведено токсико-фармакологічне дослідження нової нанополуки хрому – НХЦ, що встановило практичну значиму залежність «доза – ефект». Виявлена ефективність застосування НХЦ при модельній патології ЦД 2 типу є експериментальним обґрунтуванням доцільності подальших досліджень з метою створення на його основі засобу з гіпоглікемічними властивостями, або композитів з іншими лікарськими засобами для підвищення ефективності лікування хворих на ЦД. Обґрунтована доцільність застосування НХЦ з тіотриазоліном для зменшення негативних проявів на організм НХЦ у високих дозах.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес 5 кафедр вищих навчальних закладів України та відділу токсикології ДУ «Інституту фармакології та токсикології НАМН України».

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації.** Наукові положення дисертаційної роботи Садогурської Катерини Володимирівни 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. Фактичний матеріал достатньо повно ілюстрований таблицями та рисунками. Матеріал дисертаційної роботи викладений логічно та послідовно.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць: 9 статей, з них 6 статей у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 2 статті в іноземному журналі, 10 тез доповідей, отримано 1 патент України на корисну модель. Публікації віддзеркалюють основні положення роботи. Автореферат відповідає структурі та змісту дисертації.

**Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації і автореферату.** Тексти дисертації та автореферату викладено українською мовою з дотриманням наукового стилю. Оформлення дисертації та автореферату в цілому відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму і структури дисертації, ілюстрацій, посилань на джерела літератури. Проте виникли зауваження та запитання:

1. Деякі розділи містять матеріали і методи, що необхідно перенести у відповідний розділ.
2. Необхідно у висновках свідчити про достовірність або недостовірність даних, а не писати, як у висновку 2 «НХЦ помітно не впливає на рухову активність».
3. На сторінці 82 ви пишете про введення НХЦ в токсичних і летальних дозах, проте летальні дози вказані не були.
4. Доцільно у розділі 5.1, у якому йдеться про дослідження гіпоглікемічної активності НХЦ замінити «у здорових» на «у інтактних» тварин.

Незважаючи на те, що головні результати роботи, отримані при дослідженні висвітлені в дисертації, виникли кілька питань, на які хотілося б почути відповідь:

1. Одним з серйозних побічних ефектів метформіну є лактацидоз, чи не досліджували ви вплив НХЦ на вміст лактату?
2. Які побічні ефекти визначають при застосуванні дієтичних домішок, які містять хром?
3. Чим обумовлений вибір серед відомих антиоксидантів тіотриазоліну для зменшення токсичної дії високих доз НХЦ?
4. НХЦ підвищує чутливість організму до інсуліну, чи немає відомостей щодо впливу НХЦ на активність тирозинкінази, яку вважають рецептором інсуліну?

Ці зауваження і запитання не зменшують досить високу оцінку дисертаційної роботи Садогурської К.В., у якій наведено важливі для



фармакології результати, а висновки відповідають завданням дослідження та ґрунтуються на об'єктивних даних.

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**  
Дисертаційна робота Садогурської Катерини Володимирівни за темою «Експериментальне дослідження токсичних та фармакологічних властивостей нанохрому цитрату» є самостійною, завершеною науково-дослідною працею. За актуальністю, новизною, практичним значенням, ступенем опублікування та загальним науковим рівнем дисертаційна робота повністю відповідає чинним вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор, Садогурська Катерина Володимирівна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент  
професор кафедри фармакології  
Національного медичного  
університету ім. О.О. Богомольця  
доктор медичних наук, професор



Н.О. Горчакова

Handwritten signature: "Горчакова Н.О." and a date stamp: "12 30 18".