

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертацію Товчиги Ольги Володимирівни
«Антидіабетична та органотропна дія засобів із яглиці звичайної
(*Aegorodium podagraria* L.) та їх комбінацій із антигіперглікемічними,
діуретичними та гіпоурикемічними препаратами»,
представленої до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03
при Національному фармацевтичному університеті для захисту
на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук
за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, 22 – охорона здоров'я**

Актуальність теми дисертації. Вдосконалення впливу на перебіг метаболічного синдрому та цукрового діабету, поширеність яких зростає, а соціальна значущість залишається надвисокою, є безсумнівно актуальною проблемою сучасності. На шляху вирішення цієї проблеми важливим кроком можна вважати верифікацію ефективності біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження та фітопрепаратів. Оскільки останнім часом отримано дані, що механізми дії таких БАР, як-от фенольних сполук, відповідають сучасним підходам до терапії діабету і спрямовані на патогенетичні мішені розвитку порушень обміну вуглеводів та ліпідів, наприклад, підвищення утилізації глюкози м'язами та адипоцитами (підвищення інсулінзалежного захоплення глюкози транспортером GLUT4, активація сигнальних шляхів АМФ-активованої протеїнкінази (АМРК) і вплив на фосфоінозитид-3-кінази), протидія інсулінорезистентності (вплив на експресію інсулінових рецепторів, білки-субстрати інсулінового рецептора, фосфорилування АМРК/ацетил-КоА карбоксилази та ін.), а також вплив на механізми розвитку діабетичної нефро- та нейропатії. Це дозволяє розглядати БАР рослинного походження як високоспецифічні засоби впливу на перебіг порушень обміну речовин, на відміну від поширених раніше уявлень щодо «м'якості» та «невизначеності» їх дії. Отже, дисертантом вдало обрано об'єкт дисертаційного дослідження – яглицю звичайну (*Aegorodium podagraria* L.), надземна частина якої містить гідроксикоричні кислоти та флавоноїди, а також значну кількість сполук калію. У роботі розширено відомості щодо фармакодинаміки засобів, отриманих із яглиці звичайної. Поряд із цим, в переважній більшості випадків фітопрепарати застосовуються в комплексній терапії, тому важливо, що в дисертаційній роботі обґрунтовано можливість підвищення ефективності та безпечності терапії метформіном (як найбільш широко вживаним та перспективним антигіперглікемічним препаратом) за його комбінації з позбавленою екстрагенту настойкою яглиці.

Поряд із цим, іншим, безперечно актуальним аспектом дисертаційної роботи Товчиги О.В. є висвітлення можливостей корекції гіперурикемії як патогенетично важливої ланки не лише при подагрі, але й в умовах цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому, захворювань серцево-судинної системи, розвитку побічних ефектів тiazидових діуретиків та ін.

При цьому є важливим не лише обґрунтування розширення асортименту нормоурикемічних засобів із доведеною ефективністю та можливості підвищення безпечності алопуринолу шляхом застосування фітопрепаратів, здійснене в дисертаційній роботі, але й наявність теоретичної значущості таких аспектів дослідження, як висвітлення впливу пуринового обміну на функціональний стан ЦНС. Із урахуванням того, що на сьогодні сечова кислота може розглядатися як чинник нейропротекції, а з гіпоурикемією асоційовані несприятливі зміни функціонального стану ЦНС, у практичному аспекті важливим є обґрунтування можливості усунення порушень пуринового обміну фітопрепаратами з урахуванням неіндиферентності цих процесів для ЦНС (при цьому дисертантом висвітлено вплив досліджуваних фітопрепаратів на функціональний стан ЦНС *per se* та за поєднаного застосування з алопуринолом в умовах гіперурикемії). Це можна розглядати як новий комплексний підхід до обґрунтування ефективності та безпечності фітотерапії.

Водночас, нормоурикемічна дія є важливою для підвищення безпечності тiazидових діуретиків. Дисертантом доведено можливість впливу фітопрепаратів на основні патогенетичні ланки розвитку побічних ефектів цих лікарських препаратів: гіперурикемію та гіпокаліємію, обґрунтовано можливість поєднаного застосування досліджуваних фармакологічних препаратів із гідрохлоротiazидом, акцентовано увагу на фітопрепаратах як джерелах сполук калію, дія яких доповнюється ефектами інших БАР, як-от фенольних сполук. У логічному взаємозв'язку із проблематикою дослідження висвітлено значущість мінерального складу раціону та рівня надходження калію для стану обміну вуглеводів.

Таким чином, тема дисертації Товчиги О.В. є актуальною для фундаментальної науки і такою, що відповідає потребам охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи НФаУ МОЗ України у рамках тем «Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці» (№ державної реєстрації 0103U000478, 2003–2013 рр.) та «Фармакологічне вивчення біологічно-активних речовин та лікарських засобів» ((№ державної реєстрації 0114U000956. 2014–2023 рр.).

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота О. В. Товчиги написана за класичним принципом у відповідності до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017. Вона містить анотації українською та англійською мовами, вступ, 8 розділів (огляд літератури із 4 підрозділами, матеріали і методи дослідження, 5 розділів власних експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів), висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 312 сторінок друкованого тексту. Список використаних джерел містить 660

найменувань, з них 129 кирилицею та 531 латиницею. Таким чином, структура та обсяг рукопису відповідають вимогам до докторських дисертацій.

Вступ містить усі положення, передбачені для цієї частини дисертації. Обґрунтовано актуальність теми і засвідчено її зв'язок з науковим планом Національного фармацевтичного університету МОЗ України, сформульовано мету (вона узгоджується з назвою роботи) і 11 підпорядкованих їй задач, об'єкт і предмет дослідження, надано коротку характеристику методів дослідження, детально викладено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок автора та інших осіб, що брали участь у дослідженні, наведено інформацію про апробацію результатів роботи на наукових форумах і дані щодо характеру та кількості публікацій автора за темою роботи.

Огляд літератури складається з чотирьох підрозділів. Автором на основі аналізу численних публікацій в іноземних та вітчизняних наукових виданнях охарактеризовано можливості застосування рослинних БАР, фітопрепаратів та їх комбінацій з іншими засобами при цукровому діабеті 2 типу та метаболічному синдромі, висвітлено механізми їх дії та перспективи комбінованого застосування фітопрепаратів із метформіном. У другому підрозділі, ґрунтуючись на фундаментальних фізіологічних концепціях, висвітлено значущість електролітного обміну та мінерального складу раціону в умовах норми та патології, в т.ч. за метаболічних порушень, акцентовано увагу на значущості балансу «натрій–калій» у розвитку порушень обміну вуглеводів та ліпідів, наведено дані щодо можливості збільшення безпечності та ефективності салуретиків за поєднаного застосування з джерелами сполук калію рослинного походження. Надалі дисертант не лише характеризує роль гіперурикемії як складової патогенезу «хвороб цивілізації», але й узагальнює дані щодо значення сечової кислоти як чинника нейропротекції (а саме до цих даних увага дослідників у багатьох випадках недостатня) і в такому контексті висвітлює сучасні підходи до корекції гіперурикемії, в т.ч. фітопрепаратами та їх комбінаціями з інгібіторами ксантиноксидази. В останньому підрозділі узагальнено наявні відомості щодо об'єкту дослідження – яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.), а саме щодо сировинної бази, хімічного складу та методів аналізу, ступеня безпечності, відомих видів фармакологічної дії та перспектив подальших експериментів.

Розділ 2 «Матеріали та методи досліджень» містить відомості щодо методів отримання та стандартизації досліджених у роботі екстракту та настойки надземної частини яглиці звичайної, обґрунтування використаних доз та дані щодо вмісту БАР (гідроксикоричних кислот та калію) у цих дозах.

Засвідчено дотримання в роботі принципів Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради ЄС «Про захист тварин, що використовуються з науковою метою» (Брюссель, 2010), Закону України

«Про захист тварин від жорсткого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. зі змінами та Наказу МОНмолодьспорту України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» №249 від 01.03.2012 р., що підтверджено висновками комісії з біоетики Національного фармацевтичного університету МОЗ України (протоколи № 3 від 16.03.2016 р., № 06 від 20.06.2018 р.).

Схематично представлено дизайн дослідження, наведено дані щодо препаратів, які використано в при дослідженні ефективності комбінацій, а також як референс-препаратів, а також речовин, використаних для відтворення патологічних станів та фармакологічних моделей, охарактеризовано фармакологічні й токсикологічні моделі, біохімічні, імунобіохімічні, гістологічні методики, використані в роботі. Загалом методи дослідження є загальноприйнятими, адекватними меті та завданням. Дані оброблено традиційними для експериментальної фармакології статистичними методами, а саме непараметричними, які є адекватними особливостям роботи та характеру отриманих даних. Використано також кореляційний аналіз.

Розділи 3–7 містять результати власних досліджень. Кожен з них має від 2-х до 7-и підрозділів. Цифровий матеріал надано в таблицях та діаграмах, наведених у додатках, і достатньою мірою обговорено в тексті. Також до додатків винесено ілюстративний матеріал, отриманий при проведенні гістологічних досліджень.

Третій розділ охоплює результати досліджень впливу фармакологічних препаратів яглиці звичайної на метаболічні процеси. Ці дослідження проведено як на інтактних тваринах, так і на моделях порушень обміну речовин, а саме дексаметазон-індукованої інсулінорезистентності, алоксанового діабету, ліпідного навантаження та порушень обміну ліпідів, спричинених етанолом. Результати дозволили дисертанту встановити помірну гіпоглікемічну дію позбавленої екстрагенту настойки яглиці, на відміну від екстракту, який виявляв нейтральність (за винятком моделі алоксанового діабету, на якій, вочевидь, переважне значення мала його органопротекторна активність, відома з попередніх робіт), а також визначити ефективні дози настойки. Обидва фармакологічні препарати виявляли патогенетично важливий нормалізуючий вплив на обмін ліпідів. Важливо, що в умовах алоксанового діабету настойка яглиці нормалізувала вміст сечової кислоти в крові, знижений в нелікованих тварин, отже, виявляла регулювальний характер дії. У практичному аспекті є вельми значущим здійснене дисертантом обґрунтування можливості використання досліджуваної рослинної сировини яглиці звичайної в профілактичній сфері – для створення функціональних харчових продуктів, що виявляють сприятливі метаболічні ефекти, або принаймні не призводять до порушень обміну речовин. Досліджено суміші для створення функціональних харчових продуктів, що розроблені співробітниками Харківського державного університету

харчування та торгівлі, і підтверджено сприятливу дію окремих сумішей на обмін сечової кислоти й ліпідів за відсутності зростання маси тіла на тлі їх споживання.

Четвертий розділ присвячено поглибленому дослідженню психотропних ефектів екстракту та позбавленої екстрагенту настойки яглиці звичайної. Як відмічено вище, дисертант мав на меті обґрунтувати можливість усунення порушень пуринового обміну фітопрепаратами з урахуванням неіндиферентності цих процесів для ЦНС, тому на перших етапах було необхідним висвітлити вплив досліджуваних фітопрепаратів *per se* на функціональний стан ЦНС, оскільки цей вплив дотепер не вивчався. Тому із використанням стандартних психофармакологічних методик дисертантом встановлено вплив досліджуваних екстракту та позбавленої екстрагенту настойки на стан ЦНС (локомоцію, виразність емоційного та вегетативного супровіду поведінкових реакцій, тривожність, депресивність, когнітивні функції та пам'ять), а також фізичну витривалість, охарактеризовано їх взаємодію із речовинами, що пригнічують та збуджують ЦНС (етанолом, тіопенталом натрію та кофеїн-бензоатом натрію відповідно). Результати досліджень, висвітлені в розділі, дозволили встановити помірну виразність психотропної дії досліджуваних фармакологічних препаратів (що є сприятливим для засобів, які плануються для тривалого застосування при хронічних порушеннях екстрацеребрального метаболізму) за наявності окремих позитивних ефектів. Із урахуванням висвітлення в роботі перспектив впливу на пуринергічні процеси, особливий інтерес становлять результати визначення взаємодії з кофеїн-бензоатом натрію, які дисертант аналізує з залученням сучасних даних фітофармакології.

П'ятий розділ включає результати дослідження взаємодії фармакологічних препаратів яглиці звичайної із метформіном. Використано моделі дексаметазонової інсулінорезистентності, дексаметазонового діабету, алоксанового діабету, аліментарної гіперліпідемії, обтяженої інгібуванням ліпопротеїнліпази, на яких підтверджено доцільність комбінованого застосування фармакологічних препаратів яглиці звичайної (переважно позбавленої екстрагенту настойки) із метформіном, що верифіковано біохімічними критеріями та результатами гістологічних досліджень. Крім того, проведено досліді на інтактних щурах, у яких доведено відсутність надмірного посилення настойкою яглиці впливу метформіну на базальну глікемію, а також досліді на мишах, у яких показано зменшення гострої токсичності метформіну на тлі обох досліджуваних засобів. Результати ґрунтовно проаналізовано та співставлено з наявними в літературі відомостями.

В **шостому розділі** автором надано дані щодо модуляції ефектів гідрохлоротіазиду фармакологічними препаратами яглиці звичайної. Дані отримано в досліді на інтактних щурах на тлі доз гідрохлоротіазиду, що здатні чинити виразні побічні ефекти на обмін речовин), а також у щурів на

тлі надлишку фруктози як додаткового підґрунтя порушень обміну вуглеводів та ліпідів. Важливо, що на останній моделі виявлялася гіпоглікемічна дія настойки яглиці, дія екстракту була більшою мірою спрямована на порушення обміну сечової кислоти, значущими також є антипротеїнуричні властивості обох досліджених фармакологічних препаратів. Докладно обговорено специфіку впливу досліджених засобів на обмін глюкози з урахуванням зсувів обміну калію, фітохімічних та фармакокінетичних аспектів. Результати, отримані на інтактних щурах, автором проаналізовано з урахуванням тривалості введення фармакологічних препаратів, специфіки їх дії (для поглиблених дослідів обрано саме екстракт) та використаних режимів функціонування нирки.

Визначенню доцільності поєданого застосування фармакологічних препаратів яглиці звичайної з алопуринолом присвячений **сьомий розділ**. У дослідях на мишах показано зменшення гострої токсичності алопуринолу на тлі обох досліджуваних засобів, встановлено безпечність комбінації з настойкою на тлі токсичних доз алопуринолу на тлі надлишку похідних пурину та білків у щурів. Доведено можливість виявлення пригнічувальної дії субтерапевтичних доз алопуринолу на ксантиноксидазу на тлі досліджуваних фармакологічних препаратів яглиці. Надалі доведено збереження дієвості ефективних доз алопуринолу за комбінованого застосування з екстрактом та настойкою яглиці впродовж тривалого відтворення гіперурикемії. Враховуючи згаданий вище намір дисертанта обґрунтувати можливості усунення порушень пуринового обміну фітопрепаратами з урахуванням неіндиферентності цих процесів для ЦНС, на цій моделі здійснено психофармакологічні експерименти з визначенням локомоторної та дослідницької активності, тривожності, депресивності, а також фізичної витривалості. Встановлені зміни функціонального стану ЦНС за гіпер- та гіпоурикемії *per se* мають теоретичну значущість, а також дозволяють верифікувати адекватність моделі. Надалі на цій моделі доведено відсутність негативного впливу фармакологічних препаратів яглиці на стан ЦНС за комбінації з алопуринолом в умовах гіперурикемії за виявлення окремих позитивних ефектів. Загалом комплекс результатів, наведених у розділі, свідчить про розширення можливостей корекції гіперурикемії шляхом застосування фітопрепаратів та їх комбінацій з алопуринолом за необхідності урахування центральних ефектів таких засобів або комбінацій.

Розділ **«Аналіз та узагальнення результатів»** доволі значний за обсягом (більш 60 сторінок), містить узагальнення результатів власних досліджень у зіставленні з даними наукової літератури. Чіткий стиль викладення даних, їх об'ємний аналіз засвідчує вміння автора оцінювати отримані результати, формулювати висновки та висвітлювати подальші перспективи досліджень.

Висновки, кількість яких становить 12, відповідають завданням дослідження, адекватно віддзеркалюють та узагальнюють фактичні результати, логічно випливають з експериментальних даних.

Список літературних джерел оформлено згідно з вимогами держстандарту, він містить 660 найменувань, 129 із яких написані кирилицею, а 531 – латиницею. Більшість джерел є сучасними (зустрічаються роботи датовані більш, ніж 10 роками тому, але вони або є класичними працями з фармакології, патофізіології, фізіології, або містять експериментальні дані, які не відбито в більш пізніх джерелах).

Текст дисертації проілюстровано 74 таблицями та 88 рисунками.

Додатки складаються з переліку праць, опублікованих за темою дисертації, відомостей про апробацію результатів дослідження та їх впровадження до практики, в т.ч. патентів, монографії, інформаційного листа, актів про впровадження результатів дисертації у діяльність промислових підприємств, а також впровадження у науково-педагогічний та навчальний процес, таблиць та рисунків, відомостей щодо стандартизації досліджених засобів.

Наукова новизна результатів полягає в одержанні нових даних щодо підвищення ефективності та безпечності впливу на перебіг цукрового діабету та метаболічного синдрому, подагри та «безсимптомної» гіперурикемії, а також терапії тіазидовими діуретиками шляхом комбінованого застосування фітопрепаратів із лікарськими препаратами, що використовуються в стандартній терапії, а саме комбінацій фармакологічних препаратів яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) та метформіну, алопуринолу, гідрохлоротіазиду відповідно. При цьому вперше враховано значущість впливу комбінацій на обмін сечової кислоти за усіх перерахованих вище станів. Вперше використано комплексний підхід із визначенням модуляцій обміну сечової кислоти та взаємопов'язаних із ними змін стану ЦНС та розширено існуючі уявлення щодо змін функціонального стану ЦНС в умовах гіпо- та гіперурикемії.

В дисертаційній роботі отримано нові дані щодо фармакологічних властивостей засобів, отриманих із яглиці звичайної (екстракту та настойки) *per se*, а саме підтверджено їх антигіперглікемічну дію, нормалізувальний вплив на обмін ліпідів, помірно виражені психотропні властивості. Крім того, новими є результати щодо фармакологічних властивостей комбінацій цих засобів із метформіном, алопуринолом, гідрохлоротіазидом. Так, вперше встановлено можливість зменшення гострої токсичності метформіну на тлі екстракту та настойки яглиці звичайної, а також можливість зниження ефективних доз цього протидіабетичного препарату на тлі позбавленої екстрагенту настойки яглиці звичайної (в інтактних щурів в умовах тесту толерантності до глюкози, на моделях інсулінорезистентності та діабету, спричинених дексаметазоном, аліментарної гіперліпідемії, обтяженої інгібуванням ліпопротеїналіпази). Виявлено додаткові позитивні ефекти

комбінованої терапії (зменшення протеїнурії, вплив на обмін сечової кислоти) за відсутності ознак токсичної дії, що також встановлено в найгострішому періоді та у віддалені терміни алоксанового діабету (на цій моделі також підтверджено можливість корекції гіпоурикемії та порушень функціонального стану ЦНС шляхом застосування настоянки яглиці та її комбінації з метформіном). Вперше показано, що екстракт та настоянка яглиці звичайної чинять нормалізувальний вплив на принципові патогенетичні ланки порушень метаболізму тiazидовими діуретиками: гіпокаліємію та зсуви пуринового обміну (екстракт), дисглікемію (настоянка). Вперше встановлено зменшення гострої токсичності алопуринолу на тлі екстракту та настоянки яглиці звичайної підвищення ефективності субтерапевтичних доз алопуринолу за комбінації з цими фармакологічними препаратами та збереження дії ефективних доз алопуринолу в таких комбінаціях за відсутності зростання токсичності. Крім того, показано відсутність негативної дії зазначених комбінацій на ЦНС за збереження спрямованості впливу алопуринолу на біохімічні показники тканин мозку та виявлення в комбінації окремих позитивних психотропних ефектів. За узагальнення вищенаведених даних встановлено, що позбавлена екстрагенту настоянка яглиці є більш перспективною для застосування в комбінації з метформіном, в умовах застосування гідрохлоротіазиду або алопуринолу позитивні ефекти притаманні і екстракту, і настоянці яглиці.

Крім того, в дисертаційній роботі доповнено існуючі дані щодо ренальних ефектів фармакологічних препаратів яглиці звичайної, а саме виявлення нефропротекторної активності в умовах моделей порушень обміну вуглеводів та ліпідів. Удосконалено методичні підходи до моделювання ниркової патології для фармакологічних експериментів, що висвітлено в методичних рекомендаціях «Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень» (протокол ДЕЦ МОЗ України № 7, 2009 р.).

Практичне значення отриманих результатів дисертаційного дослідження визначається тим, що експериментально обґрунтовано можливість збільшення ефективності та безпечності метформіну, гідрохлоротіазиду, алопуринолу за їх комбінованого застосування із фармакологічними препаратами яглиці звичайної, доведено доцільність розробки лікарських препаратів або дієтичних добавок на основі сировини яглиці звичайної. Результати щодо модуляції функціонального стану ЦНС в умовах гіпо- або гіперурикемії та впливу фітопрепаратів на ці процеси розширюють можливості корекції порушень пуринового обміну.

Матеріали досліджень використано ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС», який планує впровадження у виробництво нових засобів на основі сировини надземної частини яглиці звичайної для корекції розладів метаболізму вуглеводів та СК (акт впровадження від 13.09.2018 р.). Як викладено вище, дисертантом обґрунтовано доцільність створення функціональних харчових продуктів із

використанням сировини яглиці, що засвідчено актом впровадження ТОВ «Кондитерська фабрика «Солодкий світ».

За матеріалами дисертаційної роботи отримано інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я №84–2018 від 2018 р. «Інноваційні перспективи підвищення ефективності та безпечності метформіну шляхом його комбінованого використання з препаратом рослинного походження – настоякою надземної частини яглиці звичайної», патенти України на винахід № 104448 «Застосування 20% настоянки яглиці звичайної на 70% спирті етиловому як засобу з гіпоглікемічною дією» (10.02.2014 р.), № 111644 «Застосування екстракту яглиці звичайної як засобу з антиалкогольною дією» (25.05.2016 р.).

Дисертант є співавтором монографії «Лекарственные растения, почки и обмен мочевой кислоты», що підсумовує дані щодо рослинних БАР та лікарських рослин світової флори із доведеною нефротропною активністю та впливом на обмін сечової кислоти, висвітлює особливості методичних підходів при здійсненні таких досліджень у фітофармакології, а також перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.

Результати дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес профільних кафедр закладів вищої освіти України і Таджикистану, у науковий процес відділу фармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення дисертаційної роботи Товчиги Ольги Володимирівни мають достатній рівень обґрунтованості й достовірності. У роботі використано сукупність інформативних критеріїв і сучасних методів (у т.ч. згідно з вимогами чинних методичних рекомендацій), здійснено достатню кількість спостережень (підтверджується наданими в таблицях та тексті даними) за дотримання стандартизованих умов експерименту. Коректно проведено статистичну обробку та здійснено професійну інтерпретацію результатів, які ілюстровано наочними таблицями кількісних даних та рисунками. Все це дозволило автору коректно сформулювати висновки. Таким чином, всі наукові положення та висновки дисертації є обґрунтованими та достовірними.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті. Результати, одержані дисертантом, широко висвітлено в 46 наукових працях, з яких 1 монографія та 1 розділ у монографії, 28 статей у наукових фахових виданнях, із яких 16 статей опубліковані у фахових виданнях з переліку, затвердженого МОН України, 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. Основні наукові положення та висновки дисертації

доповідалися й обговорювалися на наукових форумах різного рівня (серед них два Національних з'їзда фармакологів України, Національний з'їзд фармацевтів України). Публікації віддзеркалюють основні результати дисертаційного дослідження. Автореферат дисертації за наведеними даними відповідає дисертації і надає повне уявлення про її зміст.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення

Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі її недоліки:

1. При оформленні рисунків було б доцільним збільшення елементів рисунків Б.5, Б.7, Б.36, Б.57, а також більш чітке і наочне відображення, що покращило б сприйняття матеріалу.

2. В окремих випадках знак % написано без пробілу від цифр (як-от на С. 70 дисертації).

3. При дослідженні впливу препаратів яглиці *per se* на інсулінорезистентність за умов введення дексаметазону (табл. Б.3, рис. Б.5, Б.6) не було використано традиційно вживані препарати порівняння.

4. Для оцінки інсулінорезистентності (ІР) дисертантом розраховано коефіцієнт ІР згідно з методичними рекомендаціями «Доклінічні дослідження лікарських засобів» (за ред. О.В. Стефанова) за формулою: Коефіцієнт ІР = (Глікемія (мм/л) x Інсулінемія (мкМО/мл) / (Глікемія (мм/л) – 3,5). Проте теоретично можливі випадки, коли у щурів може виявлятися ІР при концентрації глюкози в крові 3,5 ммоль/л та нижче за умов гіперінсулінемії. При значенні глюкози 3,5 ммоль/л знаменник буде рівний 0, що не дозволить отримати значення коефіцієнту, що визначається, тому що ділити на 0 не можна. У сучасній літературі для визначення ІР використовується індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), який розраховується за формулою: НОМА-ІР = глюкоза натще (ммоль/л) x інсулін натще (мкОд/мл) / 22.5.

5. Наявні поодинокі невивірлені мовні (технічні) та стилістичні помилки.

У плані дискусії хотілось би почути думку дисертанта на такі питання:

1. З наявністю яких компонентів екстракт надземної частини яглиці звичайної у дозі 100 мг/кг, на Вашу думку, виявляє антидепресивний ефект?

2. Які сигнальні шляхи можуть залучатися для реалізації антигіпоглікемічної дії при поєднаному застосуванні фармакологічних препаратів яглиці звичайної та метформіну гідрохлориду?

3. Який характер синергізму щодо гіпоурикемічного ефекту при взаємодії фармакологічних препаратів яглиці звичайної з алопуринолом? Чи

вбачаєте Ви певні перспективи створення на основі цих лікарських засобів комбінованого препарату?

Зазначені недоліки та зауваження не стосуються змісту дисертації по суті та ніяким чином не зменшують її загальну високу позитивну оцінку.

Відповідність 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», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, є самостійною завершеною науково-дослідною працею, в якій подано теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, що полягає у обґрунтуванні підвищення ефективності та безпечності фармакологічного впливу на перебіг цукрового діабету та метаболічного синдрому, подагри та «безсимптомної» гіперурикемії шляхом застосування засобів із яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.), у тому числі у комбінації з лікарськими препаратами (метформіном, алопуринолом, гідрохлоротіазидом).

Висновок. За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень дисертація відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.), а Товчига Ольга Володимирівна заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора фармацевтичних наук зі спеціальності 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент –
завідувач кафедри патофізіології
Української медичної
стоматологічної академії МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



В.О. Костенко

Підпис засвідчую
Вчений секретар, доктор



В.Л. Філатова