

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», 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, 22 – охорона здоров'я

Актуальність обраної теми дисертації

Останнім часом зростає увага до використання надбань традиційної медицини. ВООЗ спрямовує зусилля на вдосконалення регуляторної політики в цій галузі, підтримку застосування методів, які ґрунтуються на засадах традиційної медицини. Але БАР та препарати рослинного походження не були піддані всебічному вивченню та стандартизації. Саме такі засоби становлять вагомий резерв для вдосконалення фармакотерапії метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу, які є глобальною проблемою із надзвичайно великою соціальною значущістю. Водночас, монотерапія фітопрепаратами може мати велике значення в аспекті профілактики, однак лікування зазначених станів переважно передбачає їх включення до схеми комплексної терапії. При цьому за наявності значної доказової бази щодо нормалізувального впливу рослинних БАР та сумарних фітопрепаратів на процеси обміну вуглеводів та ліпідів, протидії механізмам розвитку віддалених ускладнень діабету, їх взаємодія з протидіабетичними препаратами досліджена недостатньо. Тому можна вважати актуальною тематику дослідження дисертанта, а саме верифікацію можливості вдосконалення фармакотерапії антигіперглікемічними препаратами за їх комбінованого застосування з засобами, отриманими з яглиці звичайної. Основними діючими речовинами цих засобів – настойки та екстракту – є фенольні сполуки, а саме гідроксикоричні кислоти та флавоноїди. У літературі наявні відомості здатності цих сполук до нормалізувального впливу на

вуглеводний та ліпідний обмін (Wang W.F. et al., 2019; Alam et al., 2016), гідроксикоричні кислоти привертають увагу як діючі речовини кави, здатність якої до сприятливої метаболічної дії широко обговорюється та останнім часом підтверджена епідеміологічно (Lim Y. et al., 2019; J. Santana-Gálvez et al., 2017). Є окремі дані щодо синергидної взаємодії гідроксикоричних кислот із препаратом першого вибору при цукровому діабеті 2 типу – метформіном (Prabhakar P.K., Doble M., 2011; Nankar R. et al., 2017). Крім того, у засобів, отриманих із яглиці звичайної в попередніх роботах (Товчига О.В., 2009; Койро О.О., 2014) встановлена нефро- та гепатопротекторна активність та сприятливий вплив на обмін сечової кислоти. Доповнення фармакодинаміки метформіну такими ефектами є сприятливим, що додатково обґрунтовує доцільність обрання тематики дисертаційного дослідження Товчиги О.В.

Іншим аспектом цього дослідження є верифікація можливості підвищення ефективності та безпечності тіазидових діуретиків (гідрохлоротіазиду). Одна з провідних патогенетичних механізмів цих лікарських препаратів – гіперурикемія, яка є мішенню впливу препаратів яглиці. Крім того, визнаним методом збільшення безпечності тіазидових діуретиків являється профілактика гіпокаліємії, яка також є можливою за застосування фармакологічних препаратів яглиці, особливо екстракту, що містить сполуки калію у значній кількості. При цьому роль фітопрепаратів як засобів протидії порушенням мінерального обміну в літературі наразі висвітлена недостатньо. Більш того, спрямованість побічної дії тіазидових діуретиків на обмін вуглеводів та можливість усунення цієї дії досліджуваними фітопрепаратами як шляхом усунення гіперурикемії та гіпокаліємії (як клінічно визнаного шляху підвищення безпечності тіазидів (Scheen A.J., 2018; Joseph J.J. et al., 2018)) так і через інші, властиві фенольним сполукам механізми, логічно обґрунтовує поєднання в роботі цих аспектів із висвітленням власне протидіабетичної активності. Такий підхід у фітофармакології висвітлений недостатньо, що підтверджує і наукову новизну дисертаційного дослідження.

Актуальність дисертації також підтверджується з'ясуванням у ній нових можливостей впливу на перебіг порушень пуринового обміну. Загальновідомо,

що такі порушення у сучасних популяціях набувають значної поширеності, стають складовою метаболічного синдрому, долучаються до перебігу серцево-судинних захворювань. Асортимент гіпоурикемічних засобів наразі обмежений, вагомим резервом пошуку таких засобів залишаються субстанції рослинного походження. При цьому, спираючись на наявні дані щодо урикозуричної та гіпоурикемічної дії фармакологічних препаратів яглиці, дисертантом оцінено можливість їх поєданого застосування із алопуринолом як найбільш доступним та широко вживаним протиподагричним препаратом. Можливість зменшення ефективної дози алопуринолу та підвищення його безпечності, безсумнівно, є актуальними результатами. Крім того, у роботі розглянуто можливість корекції гіперурикемії комбінаціями алопуринолу з фітопрепаратами з урахуванням взаємозв'язку метаболізму сечової кислоти та функціонального стану ЦНС. Такий підхід у фітофармакології характеризується новизною і є актуальним з урахуванням неоднозначної ролі сечової кислоти як чинника порушень екстрацеребрального метаболізму з одного боку та речовини з антиоксидантними і церебропротекторними властивостями, з іншого боку.

З огляду на вищезазначене, тема дисертаційної роботи О.В. Товчиги є своєчасною та актуальною, має теоретичну цінність і практичну значущість.

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

Дисертаційну роботу виконано у межах науково-дослідних програм Національного фармацевтичного університету МОЗ України у рамках тем «Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці» (№ держреєстрації 0103U000478, 2003–2013 рр.) та «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» ((№ держреєстрації 0114U000956, 2014–2023 рр.).

Обсяг та структура дисертації

Дисертаційна робота О. В. Товчиги має загальноприйняту структуру і складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, 8 розділів

(огляд літератури із 4 підрозділами, матеріали і методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів), висновків, списку використаних джерел, додатків. Анотації оформлено згідно до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Обсяг основного тексту дисертації складає 312 сторінок. Робота проілюстрована 74 таблицями, 88 рисунками.

Список використаних джерел містить 660 найменувань, з них 129 кирилицею та 531 латиницею. Таким чином, структура та обсяг рукопису відповідають вимогам до докторських дисертацій.

Основний зміст дисертації та його оцінка

Наведені у *вступі* дані обґрунтовують актуальність обраної теми із залученням сучасних даних наукової літератури, містять чітке формулювання мети та 11 завдань дослідження, а також об'єкта і предмета дослідження, коротко висвітлюють методи дослідження, характеризують наукову новизну і практичну значущість його результатів. Представлено дані щодо апробації результатів дослідження та публікацій, у яких вони висвітлені, а також щодо особистого внеску автора.

Огляд літератури складається з чотирьох підрозділів, ґрунтується на сучасних наукових даних, висвітлює основні проблеми, пов'язані з тематикою дисертаційної роботи. У першому підрозділі автором коротко охарактеризовано зміну підходів до терапії засобами рослинного походження в рамках стандартизації складу та верифікації ефективності, механізми їх дії при цукровому діабеті 2 типу та метаболічному синдромі, можливості поєднаного вживання таких засобів і метформіну. Другий підрозділ присвячено висвітленню можливостей корекції мінерального складу раціону, в т.ч. засобами рослинного походження, в подоланні «хвороб цивілізації». Особливу увагу надано можливостям корекції порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму, питанням протидії побічним ефектам тіазидових діуретиків. У третьому підрозділі дисертантом коротко узагальнено дані щодо згаданої вище неоднозначної ролі сечової кислоти – чинника порушень екстрацеребрального

метаболізму і, водночас, речовини з антиоксидантними і церебропротекторними властивостями. З урахуванням цих аспектів автором висвітлено можливості фармакокорекції гіперурикемії, залучення до цієї корекції засобів рослинного походження, можливість їх поєднаного застосування з інгібіторами ксантиноксидази. Четвертий підрозділ надає узагальнену інформацію щодо досліджуваної рослини яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) та одержаних із неї засобів, що дозволяє узагальнити наразі відомі дані щодо складу та видів активності і логічно обґрунтувати напрями дослідження дисертаційної роботи. Огляд написано доволі аналітично, з дотриманням вимог наукового стилю мовлення.

Розділ 2 «Матеріали та методи досліджень» містить докладні дані щодо використаних у роботі фармакологічних, біохімічних, токсикологічних, імунобіохімічних, гістологічних та статистичних методів. Їх спектр є широким, методи є сучасними, а їх обрання є коректним в плані вирішення конкретних завдань дослідження, що загалом підтверджує його сучасний методологічний рівень. Схема дизайну дослідження надає наочне уявлення щодо об'єму і послідовності експериментальної роботи.

Надано дані щодо методів отримання та стандартизації досліджених у роботі екстракту та настойки надземної частини яглиці звичайної, що підтверджено наведеними в додатках документами. Є відомості щодо обрання доз та щодо вмісту БАР (гідроксикоричних кислот та калію) у складі цих доз. Охарактеризовано використані методики та схеми введення препаратів, надано інформацію щодо препаратів, які застосовували при вивченні ефективності комбінацій, а також щодо препаратів порівняння і сполук, використаних для відтворення моделей та патологічних станів.

Є відомості про дотримання 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.).

Дані оброблено непараметричними методами статистики, які можна вважати традиційними для експериментальної фармакології, обрання методів відповідає особливостям роботи та характеру отриманих даних.

На першому етапі, до проведення верифікації ефективності та безпечності комбінацій засобів, отриманих із яглиці, із лікарськими препаратами, було необхідним оцінити власний вплив досліджуваних фітопрепаратів на обмін вуглеводів та ліпідів. Цим результатам присвячено *третій розділ* дисертаційної роботи. Висвітлено вплив на патогенетично важливі при «хворобах цивілізації» порушення обміну вуглеводів та ліпідів. Використано відомі та добре вивчені моделі дексаметазон-індукованої інсулінорезистентності, алоксанового діабету, а також порушень обміну ліпідів, спричинених етанолом. Крім того, вивчено метаболічні ефекти досліджуваних препаратів у інтактних тварин, у т.ч. в умовах тесту толерантності до глюкози, а також в умовах ліпідного навантаження. Отримані дані дозволили виявити помірну гіпоглікемічну активність позбавленої екстрагенту настойки яглиці, встановити її ефективні дози, за відсутності цього виду активності в екстракті. В останнього сприятливий вплив на обмін глюкози виявлявся лише в умовах алоксанового діабету. Водночас, і екстракт, і настойка виявляли здатність до нормалізації обміну ліпідів, що стосувалося як показників плазми крові, так і ліпідного складу печінки, що можна вважати патогенетично важливим. Додатково дисертантом у співробітництві з фахівцями Харківського державного університету харчування та торгівлі, в рамках діяльності кластеру «Повноцінне харчування: іноваційні аспекти технології, енергоефективного виробництва та маркетингу» оцінено можливості використання досліджуваної сировини яглиці для створення функціональних харчових продуктів, що є значущим із урахуванням важливості профілактики при «хворобах цивілізації» та зростаючої уваги до таких продуктів за обмеженості доказової інформації в цій галузі. Дисертантом підтверджено, що за відсутності впливу на динаміку

маси тіла окремі продукти зі вмістом сировини яглиці здатні до нормалізувального впливу на метаболізм сечової кислоти та ліпідів.

У четвертому розділі наведено результати визначення психотропних ефектів досліджуваних фармакологічних препаратів. Залучення цих результатів у рамках рецензованої роботи пояснюється не лише необхідністю ґрунтовного підтвердження безпечності препаратів, що їх планується застосовувати впродовж тривалого часу для корекції метаболічних процесів, але й тим, що досліджувані фітопрепарати здатні до виразного впливу на пуриновий обмін. Як обґрунтовано дисертантом в огляді літератури, пуриновий обмін не є індиферентним для ЦНС, і такі аспекти в фітофармакології досліджені недостатньо. Із залученням традиційних для психофармакології методик досліджено вплив позбавленої екстрагенту настойки та екстракту яглиці на стан ЦНС та фізичну витривалість у інтактних тварин, охарактеризовано їх фармакодинамічну взаємодію із речовинами, що пригнічують та збуджують ЦНС, у т.ч. з кофеїн-бензоатом натрію, що є особливо значущим як з огляду на наявність у гідроксикоричних кислот (основних БАР яглиці) аденозинергічних механізмів, так і на залучення цих механізмів до змін стану ЦНС на тлі модуляцій пуринового обміну, як гіпо-, так і гіперурикемії.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячено обґрунтуванню доцільності комбінованого застосування досліджуваних засобів, отриманих із яглиці, особливо позбавленої екстрагенту настойки, із метформіном як препаратом першого вибору при цукровому діабеті 2 типу. Встановлено можливість зниження гострої токсичності цього препарату засобами яглиці (із 2083 мг/кг у контролі до 3250 мг/кг у мишей, що одержували екстракт у дозі 1 г/кг та до 2500 мг/кг у мишей, що одержували настойку в дозі 1 г/кг). Надалі підтверджено відсутність блокування ефекту метформіну, як і його надмірного посилення, за комбінації з настойкою яглиці в інтактних тварин. Ефективність цієї комбінації доведено в умовах моделей дексаметазон-індукованої інсулінорезистентності, алоксанового діабету, порушень обміну речовин, спричинених високими дозами дексаметазону, аліментарної гіперліпідемії, обтяженої інгібуванням ліпопротеїнліпази. Так, на двох останніх моделях

настойка (1 мл/кг) посилює вплив низької дози метформіну (50 мг/кг) на обмін вуглеводів, достовірно зменшуючи глікемію в тесті чутливості до екзогенного інсуліну або в тесті толерантності до глюкози. Крім визначення безпосереднього впливу на обмін вуглеводів та ліпідів, здійснено аналіз нефротропних ефектів досліджуваної комбінації, які є сприятливими, особливо антипротеїнурична дія, а також її впливу комбінації на функціональний стан ЦНС, що узгоджується як зі структурою роботи, так і з патогенезом використаних моделей.

У шостому розділі наведено результати дослідження модуляції ефектів широко застосовуваного тіазидового діуретика гідрохлоротіазиду фармакологічними препаратами яглиці. Здійснено експерименти в інтактних щурів за одноразового введення терапевтичної дози цього діуретика та за тривалого введення його високих доз. Надалі проаналізовано ефективність досліджуваних комбінацій в умовах надлишку фруктози. Крім вивчення ренальних ефектів, які докладно охарактеризовано з урахуванням специфіки обраних режимів функціонування нирки, дисертантом охарактеризовано вплив комбінацій на обмін вуглеводів та ліпідів, окремі показники прооксидантно-антиоксидантного балансу. Встановлено вплив комбінацій, особливо комбінації з екстрактом, на такі патогенетично важливі ланки побічних ефектів гідрохлоротіазиду як гіпокаліємія та гіперурикемія. Підтверджено спрямованість дії настойки на процеси обміну глюкози, що виявляється на тлі їх додаткових порушень, зумовлених надлишком фруктози за менш активного впливу настойки на обмін електролітів.

Сьомий розділ обґрунтує доцільність комбінацій досліджуваних засобів, отриманих із яглиці із найбільш широко застосовуваним гіпоурикемічним засобом алопуринолом. Встановлено можливість зниження гострої токсичності алопуринолу на тлі фармакологічних препаратів яглиці (з 1010 мг/кг у контролі до 1837 мг/кг у мишей, що одержували екстракт у дозі 1 г/кг, та до 1618 мг/кг у мишей, що одержували настойку в дозі 1 г/кг). Надалі доведено безпечність комбінації з настойкою в умовах надлишку похідних пурину та білків за введення алопуринолу в дозі, що виявляє токсичну дію.

Здійснено аналіз впливу екстракту та настойки яглиці на ефективність алопуринолу в умовах оксолат-індукованої гіперурикемії за її одноразового і тривалого відтворення. Крім того, із урахуванням обговореної вище наявності змін стану ЦНС в умовах гіпо- та гіперурикемії, на цій моделі проведено психофармакологічні експерименти. Визначення локомоторної та дослідницької активності, тривожності, депресивності, фізичної витривалості, дозволило дисертанту довести відсутність негативних змін стану ЦНС на тлі корекції гіперурикемії комбінаціями алопуринолу із засобами, отриманими з сировини яглиці, за наявності в комбінацій низки позитивних видів активності (проти дія підвищенню депресивності, підвищення фізичної витривалості). Важливо, що в умовах алоксанового діабету настойка яглиці також чинила позитивну психотропну дію, яка поєднувалася з нормалізацією вмісту сечової кислоти в крові (знижений в нелікованих тварин), отже, дисертантом встановлено регулювальний характер дії досліджуваних засобів залежно від фонових умов.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» характеризується чітким, послідовним, логічним викладенням, гарною літературною мовою та науковим стилем викладення, хоча має дещо великий обсяг. У цьому розділі здійснено ґрунтовний аналіз результатів власних досліджень із залученням даних літератури та формуванням логічних взаємозв'язків. Дисертант вдало узагальнює та підсумовує отримані дані та глибоко їх осмислює. Це стало підґрунтям для обґрунтованих **висновків** (загальна кількість 12), які відповідають поставленій меті та завданням.

Список використаних джерел є повним, охоплює сучасні джерела та класичні роботи з фармакології, фізіології, клінічних аспектів, оформлення здійснено відповідно до діючих вимог щодо оформлення бібліографічних посилань.

Наукова новизна одержаних результатів

У дисертаційному дослідженні Товчиги О.В. отримано нові дані щодо фармакодинаміки комбінацій фітопрепаратів із антигіперглікемічними, гіпоурикемічними, салуретичними засобами, вперше теоретично та експериментально підтверджено доцільність підвищення ефективності та безпечності корекції порушень вуглеводного та пуринового метаболізму метформіном та алопуринолом відповідно, а також салуретичної дії гідрохлоротіазиду за їх комбінації із засобами, одержаними із надземної частини яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.).

Вперше експериментально доведено можливість підвищення безпечності та ефективності метформіну за умов його поєданого застосування із екстрактом та особливо позбавленою екстрагенту настойкою яглиці звичайної, що верифіковано при визначенні гострої токсичності метформіну, його ефективності у інтактних тварин в тесті толерантності до глюкози, на моделях дексаметазон-індукованої інсулінорезистентності та порушень обміну речовин, спричинених високими дозами дексаметазону, аліментарної гіперліпідемії, обтяженої інгібуванням ліпопротеїнліпази, а також впливу комбінацій на біохімічні показники плазми крові, печінки, нирок, функціональний стан нирок та ЦНС. Безпечність комбінації метформіну та настойки яглиці звичайної та її окремі позитивні ефекти (щодо пуринового обміну та стану ЦНС) додатково верифіковано на моделі алоксан-індукованого діабету в гострому періоді в щурів та у віддалені терміни в мишей.

Вперше експериментально обґрунтовано можливість комбінованої терапії салуретиками та рослинними засобами як джерелами калію в поєднанні з фенольними сполуками, а саме доведено, що екстракт і настойка яглиці звичайної здатні до впливу на важливі механізми розвитку побічних ефектів гідрохлоротіазиду: гіпокаліємію та порушення обміну сечової кислоти (екстракт), порушення обміну глюкози (настойка).

Вперше підтверджено доцільність підвищення безпечності та ефективності інгібіторів ксантинооксидази (алопуринолу) за умов його поєданого застосування із засобами, отриманими із надземної частини яглиці

звичайної, що верифіковано при визначенні гострої токсичності алопуринолу, нефротропних ефектів його токсичних доз в умовах надлишку похідних пурину ті білків, ефективності алопуринолу в умовах оксонат-індукованої гіперурикемії за її одноразового та тривалого відтворення.

При цьому в усіх зазначених випадках дисертантом вперше обґрунтовано значущість впливу досліджуваних рослинних засобів та комбінацій на обмін сечової кислоти для реалізації їх дії. В умовах порушень пуринового обміну вперше застосовано комплексний підхід із обґрунтуванням взаємозв'язків зсувів пуринового обміну (перш за все, гіпо- та гіперурикемії) та модуляцій стану ЦНС, що має теоретичне значення та є підґрунтям для здійсненого дисертантом підтвердження безпечності модифікацій гіпоурикемічної терапії.

Новими також є дані щодо окремих фармакологічних ефектів засобів, отриманих із яглиці *per se*, як-от наявність гіпоглікемічної дії настойки, нормоліпідемічної дії екстракту та настойки, їх здатності до нормалізації ліпідного складу печінки. Узагальнення вищенаведених даних дозволило вперше обґрунтувати спрямованість дії настойки яглиці на порушення обміну глюкози та її перспективність для поєданого застосування з метформіном за наявності в обох досліджених засобів позитивних ефектів за комбінації з гідрохлоротіазидом або алопуринолом, обумовлених впливом цих засобів на процеси пуринового та електролітного обміну. Вперше отримано дані щодо помірно виражених психотропних ефектів засобів із яглиці звичайної.

У дисертаційній роботі також розширено наукові дані щодо ренальних ефектів засобів, отриманих із надземної частини яглиці звичайної, а саме підтверджено наявність нефропротекторної дії цих засобів на моделях порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму, поглиблено уявлення щодо впливу цих засобів на обмін сечової кислоти.

Отже, результати дисертаційного дослідження Товчиги О.В. характеризуються високим ступенем новизни.

Практичне значення результатів дослідження

Отримані результати володіють практичною цінністю, оскільки обґрунтовують доцільність створення лікарських препаратів або дієтичних

добавок на основі сировини яглиці звичайної, а також можливість підвищення ефективності та безпечності метформіну, гідрохлоротіазиду, алопуринолу за їх комбінованого застосування із засобами, отриманими з надземної частини яглиці звичайної. Дані щодо змін функціонального стану ЦНС в умовах гіпо- або гіперурикемії та впливу фітопрепаратів на ці процеси розширюють можливості корекції порушень пуринового обміну.

Результати дисертаційної роботи Товчиги О.В. використано ТОВ ДЗ «ГНЦЛС», який планує впровадження у виробництво нових засобів на основі сировини надземної частини яглиці звичайної, призначених для нормалізації обміну вуглеводів та сечової кислоти (акт впровадження від 13.09.2018 р.). У рамках кластеру, що об'єднує Національний фармацевтичний університет, Харківський державний університет харчування та торгівлі, Національну академію Національної гвардії України, співробітниками Харківського державного університету харчування та торгівлі розроблено склади сумішей для створення функціональних харчових продуктів та виробів із низьким вмістом легкозасвоюваних вуглеводів та включенням сировини яглиці звичайної. ТОВ «Кондитерська фабрика «Солодкий світ» (акт впровадження від 21.05.2018 р.) виготовлено дослідну партію цих продуктів. У фармакологічних дослідженнях, здійснених дисертантом, доведено позитивний вплив цих продуктів на обмін сечової кислоти та ліпідів за відсутності в них здатності збільшувати масу тіла.

Важливою є участь дисертанта в роботі авторського колективу, що підготував монографію «Лекарственные растения, почки и обмен мочевой кислоты» [*Штрыголь С. Ю., Товчига О. В., Койро О. О., Степанова С. И. Лекарственные растения, почки и обмен мочевой кислоты : монография. Харьков : «Титул», 2014. 424 с.*]. У цьому ґрунтовному виданні узагальнено відомості світової наукової літератури щодо рослинних БАР та лікарських рослин із доведеним впливом на функціональний стан нирок та пуриновий обмін, розглянуто специфіку методологічних та методичних підходів при здійсненні експериментів у цій галузі фітофармакології, а також перспективи її подальшого розвитку

Дані, отримані в дисертаційній роботі щодо перспектив вдосконалення терапії порушень обміну глюкози досліджуваними фітопрепаратами висвітлено в інформаційному листі 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 – настойкою надземної частини яглиці звичайної»*, дані щодо фармакологічних властивостей та перспектив застосування досліджуваних фітопрепаратів – у патентах України на винахід № 104448 *«Застосування 20% настойки яглиці звичайної на 70% спирті етиловому як засобу з гіпоглікемічною дією»*, № 111644 *«Застосування екстракту яглиці звичайної як засобу з антиалкогольною дією»*.

Дисертантом у складі авторського колективу здійснено вдосконалення методичних підходів до експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень, що відбито в методичних рекомендаціях (протокол ДЕЦ МОЗ України № 7, 2009 р.) [*Штриголь С. Ю., Лісовий В. М., Зупанець І. А., Шебеко С. К., Маслова Н. Ф., Гоженко А. І., Яковлева Л. В., Заморський І. І., Товчига О. В., Харченко Д. С. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень : метод. рек. ДФЦ МОЗ України. Київ. 2009. 48 с*].

Результати дослідження Товчиги О.В. впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 18 від 22.05.2018 р.), фармакології Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 7 від 03.04.2018 р.), фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (протокол № 8 від 18.05.2018 р.), кафедри фармації Таджицького національного університету (протокол № 1 від 29.08.2016), у науковий процес відділу фармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (протокол № 01 від 17.05.2018 р.).

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

Результати дисертаційного дослідження Товчиги О.В. ґрунтуються на значному обсязі досліджень і достатній кількості спостережень у різних серіях дослідів, сучасних методичних засадах. Засвідчено дотримання стандартизованих умов експерименту, вимог чинних методичних рекомендацій, використання адекватних статистичних методів. Результати викладено в значній кількості таблиць числових даних, схем, рисунків, що висвітлюють результати гістологічних досліджень. Їх ґрунтовно проаналізовано в співставленні з даними наукової літератури. Виходячи з вищевикладеного, сформульовано адекватні узагальнення та зроблено висновки. Тому всі наукові положення та висновки дисертації можна вважати обґрунтованими і достовірними.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертації опубліковано 46 наукових праць, із 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 (*Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences, Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Research, Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences, а також Вестник ВГУ, серія «Хімія. Біологія. Фармація»*), 7 статей в інших іноземних виданнях (серед яких *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, BMC Complementary & Alternative Medicine, Biology Bulletin Reviews, International Journal of Biochemistry Research and Review*), 12 тез доповідей, 2 патенти України на винахід, 1 інформаційний лист, 1 методичні рекомендації.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Оформлення дисертації та автореферату відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, графічного матеріалу,

ілюстрацій, посилань на джерела літератури. Зміст автореферату відповідає результатам, викладеним у дисертації і адекватно висвітлює усі її положення та висновки.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення

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

1. Будо б доцільним збільшити наочність у ілюстративному матеріалі, уніфікувати вид фотографій, що відтворюють гістоструктуру внутрішніх органів. У підписах до цих фотографій повинен бути зазначений об'єкт – гістопрепарат нирки, а не власне нирка і т.п.
2. Мають місце поодинокі технічні недоліки оформлення роботи (розрив слів та відрив ініціалів від прізвищ при переносі, технічні помилки, окремі невдалі стилістичні вирази).

У порядку наукової дискусії хотілося б вислухати судження дисертанта з таких питань:

1. У дисертації зустрічаються формулювання типу «на тлі досліджуваних комбінацій із метформіном наявне інгібування ксантиноксидази» або «пригнічення активності ферменту (ксантиноксидази) відбувалося і на тлі метформіну». Чи вважає дисертант, що метформін може бути віднесеним до інгібіторів ксантиноксидази?
2. Прокоментуйте доцільність вживання терміну «пермісивна дія» при характеристиці взаємодії досліджуваної настойки та метформіну.
3. У чому патогенетичні особливості використаної моделі із уведенням фруктози на тлі гідрохлоротіазиду та чим зумовлене використання алопуринолу як препарату порівняння на цій моделі?
4. Чому не досліджували фармакокінетичну взаємодію фармакологічних препаратів яглиці з метформіном?

Вищевикладені зауваження не зменшують принципову загальну високу позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Товчиги Ольги Володимирівни «Антидіабетична та органотропна дія засобів із яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) та їх комбінацій із антигіперглікемічними, діуретичними та гіпоурикемічними препаратами» за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень 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 її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора фармацевтичних наук зі спеціальності 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри загальної та клінічної фармації

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

доктор фармацевтичних наук, професор

О. А. Подплетня

