

РЕЦЕНЗІЯ

доцента кафедри фізичної реабілітації і здоров'я

Національного фармацевтичного університету

кандидата біологічних наук, доцента

Чікіткіної Валентини Василівни

на дисертаційну роботу Духніч Надії Юріївни за темою

«Фармакологічне обґрунтування застосування полікомпонентної
фармацевтичної композиції для корекції метаболічного синдрому»

на здобуття ступеня доктора філософії, подану до спеціалізованої вченої ради

PhD 8374 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України,

що утворена наказом Національного фармацевтичного університету від

28.03.2025 р. № 48-Адм. для розгляду та проведення разового захисту

дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона

здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження

Метаболічний синдром (МС) за визначенням Міжнародної федерації діабету є складним клінічним станом, що характеризується сукупністю метаболічних факторів, зокрема таких як абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність з компенсаторною гіперінсулінемією, артеріальна гіпертензія та атерогенна дисліпідемія і охоплює в середньому до 25% населення, в першу чергу, високорозвинених країн із «західним способом життя», який включає зростання споживання висококалорійної їжі з низьким вмістом клітковини та зниження фізичної активності. Метаболічний синдром набув значного значення останнім часом саме через експоненціальне зростання ожиріння в усьому світі.

Дотопер не існує детальних глобальних даних щодо розповсюдженості МС, але оскільки патологія зустрічається приблизно втричі частіше, ніж діабет, його поширеність фахівці оцінюють приблизно в одну чверть

населення світу. Інакше кажучи, понад мільярд людей у світі, ймовірно, страждають на МС.

В Україні розповсюдженість МС теж висока, коливається в межах 20-35%, зростає з віком та у жінок діагностується у 2,5 рази частіше, ніж у чоловіків.

Сьогодні МС вважається предиктором серцево-судинних, ендокринних та нейродегенеративних захворювань, сприяє розвитку цукрового діабету 2 типу, ішемічної хвороби серця, ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії, порушень гомеостазу крові, що призводить до тяжких інвалідизуючих ускладнень: інсульту та інфаркту, васкулярних порушень, неалкогольної хвороби печінки та інш.

Слід зазначити й про економічну складову проблеми, оскільки загальна вартість лікування МС, включно з витратами на охорону здоров'я та втратою потенційної економічної активності пацієнтів, лягає тягарем на економіки країн, досягає трильйонів у всьому світі і вказана тенденція не тільки зберігається, а й щороку зростає.

Враховуючи вищенаведене, актуальною проблемою є профілактика та лікування МС.

На сьогодні пацієнтам з МС пропонують немедикаментозну стратегію лікування, яка включає зміну способу життя, зокрема, дієтичні обмеження зі зменшенням енергетичної цінності їжі та посилення фізичної активності, які іноді можуть суттєво покращувати метаболічні показники.

Проте більш ефективною вважається комплексна терапія МС, яка поряд із дієтою та фізичними навантаженнями передбачає застосування гіполіпідемічних препаратів для корекції дисліпідемії, антиагрегантів для зниження протромботичного ризику, інсуліносенсibiliзаторів для зниження ризику діабету, антигіпертензивних засобів тощо.

Швидкий ріст числа хворих на МС і цукровий діабет 2 типу у світі підштовхує науковців до пошуку нових лікарських засобів з широким спектром дії. Цей факт та різноманітність порушень при МС свідчать про

доцільність та перспективність застосування багатокomпонентних лікарських засобів, що чинять комплексну дію на патогенетичні механізми патології.

Вирішенню цієї проблеми присвячена дисертаційна робота Духніч Надії Юріївни.

Метою дисертаційної роботи Духніч Надії Юріївни стало дослідити ефективність полікомпонентної фармацевтичної композиції (ПФК) «Aevit premium» (виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод») на експериментальних моделях МС та обґрунтувати доцільність проведення подальших клінічних досліджень. Вибір ПФК, застосовуваної дієтичної добавки, обумовлений її багатим складом: етилові ефіри Омега-3 кислот, коензим Q10, вітаміни E, A; біотин; цинк та селен, що дозволило припустити здатність запобігати порушенням, що виникають при МС.

Отже, вибрана дисертантом тема роботи свідчить про її актуальність та має практичне значення для сучасної фармації та медицини.

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

Дисертаційна робота Духніч Н. Ю. виконана відповідно до плану, затвердженої МОЗ України науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956), в якій дисертант є співвиконавцем.

Наукова новизна одержаних результатів

За проведеними експериментальними дослідженнями дисертанткою уперше експериментально доведена антигіперглікемічна, ліпідкорегувальна, антиоксидантна, панкрео- та гепатопротекторна дія ПФК та здатність гальмувати запальний процес за умов експериментального МС. Встановлена здатність ПФК зменшувати виразність порушень вуглеводного обміну та знижувати інсулінорезистентність, корегувати порушений ліпідний профіль, на експериментальних моделях МС, викликаного гіперкалорійними дієтами у щурів та сирійських хом'яків. Показано антиоксидантні та протизапальні

властивості досліджуваної ПФК. Гістологічно доведена здатність ПФК поліпшувати стан підшлункової залози та її гепатопротекторні властивості. Отримані результати обґрунтовують перспективність подальшого вивчення полікомпонентної фармацевтичної композиції з метою створення нового вітчизняного засобу для корекції порушень при МС.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів

Дисертаційна робота Духніч Н. Ю. є вагомим теоретичним підґрунтям та експериментальним обґрунтуванням для проведення подальших клінічних досліджень для визначення можливостей застосування ПФК в комплексній терапії МС.

Результати роботи впроваджено у маркетингову діяльність ПАТ «Київський вітамінний завод» з метою обґрунтування проведення подальших досліджень ефективності цієї композиції для фармакотерапії МС (Лист про співпрацю) та у науково-педагогічний процес 5 профільних кафедр вищих навчальних закладів України фармакологічного та медичного напрямку.

Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

При виконанні дисертаційної роботи безпосередньо автором здійснено інформаційний пошук та аналіз літературних джерел за темою дисертації, експериментально відтворено метаболічний синдром у щурів та сирійських хом'яків, досліджено вплив ПФК на вуглеводний, ліпідний обмін, показники системи ПОЛ-АОЗ, протизапальну дію ПФК на моделі карагенінового набряку лапи у щурів та за вмістом інтерлейкінів, проведена підготовка тканин підшлункової залози та печінки для гістологічного дослідження; проведена статистична обробка, аналіз та систематизація отриманих результатів дослідження; написана та оформлена дисертація, сформульовані висновки.

Гістологічні дослідження проведено на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ під керівництвом к. біол. н. Ю. Б. Лар'яновської. Аналіз наукової новизни, теоретичного та практичного

значення роботи, ступеню впровадження її результатів переконливо свідчать, про оволодіння Духніч Н. Ю. методологією наукового дослідження, що дало змогу виконати поставлене наукове завдання на високому науково-методичному рівні.

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

Обґрунтованість наукових положень і висновків дисертації Духніч Н. Ю. базується на достатньому обсязі отриманих експериментальних результатів, їх всебічному аналізі. Дослідження ПФК виконані на належному науковому рівні з використанням сучасних експериментальних моделей та методів дослідження за інформативними фармакологічними, біохімічними, імуноферментними та гістологічними показниками на достатній кількості лабораторних тварин. Для вивчення кожної фармакологічної активності досліджуваного засобу автором адекватно підібрані препарати-порівняння.

Фактично отримані результати експериментальних досліджень оброблені із використанням належних статистичних методів. Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, оскільки базується на параметричних і непараметричних методах статистики. Результати наведені у вигляді таблиць та рисунків.

Наукові положення і висновки дисертації засновані на сучасних методологічних підходах та повністю відповідають поставленим завданням. Висновки є теоретично і експериментально обґрунтованими і логічно впливають з отриманих результатів. Теоретичні припущення, що робить автор та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень і цілком відображають отримані результати досліджень.

Зазначене дає підставу вважати, що наукові положення та висновки дисертаційної роботи Духніч Н. Ю. є повністю обґрунтованими, узгодженими з метою і завданнями дослідження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах, а також їх апробації

Основні положення дисертації викладені у 14 роботах, з яких 7 статей, з них 3 у виданнях що входять до наукової бази Scopus, та 7 тезах доповідей. Дисертаційна робота апробована на вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях різного рівня.

Оцінка змісту дисертаційної роботи, її завершеності та оформлення

Робота викладена на 202 сторінках машинописного тексту, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 142 сторінки друкованого тексту. Робота містить 16 таблиць та 30 рисунків. Отже, структура та обсяг роботи відповідають вимогам МОН України.

Список використаних джерел, що сформований в порядку появи посилань у тексті містить 329 джерел, з яких 27 – кирилицею та 302 – латиницею. Він наведений у порядку їх згадування у тексті та оформлений відповідно до чинних вимог.

У додатках представлено список публікацій автора за темою дисертації та апробацію роботи, протокол з біоетики, лист про співпрацю з фармацевтичним виробником досліджуваного об'єкта, акти впровадження результатів дослідження в науково-педагогічний процес кафедр закладів вищої медичної та фармацевтичної освіти України.

За результатами аналізу матеріалів дисертації та наукових публікацій дисертантки не було виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійність виконання даного наукового дослідження. Текст викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю.

У *вступі* дисертантом наведено обґрунтування актуальності досліджуваної проблеми, сформульовані мета та завдання дослідження, об'єкт та предмет роботи, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, зазначено особистий внесок, апробацію результатів та основні відомості про дисертаційну роботу.

В огляді літератури автором висвітлено епідеміологічні аспекти та головні критерії діагностики МС, значний рівень його поширеності серед дорослого населення. Надана характеристика етіологічних та патогенетичних чинників розвитку МС, доведено, що метаболічні порушення є результатом складної взаємодії між генетичними, епігенетичними та екологічними факторами, що зумовлює доцільність комплексного підходу до профілактики та корекції цього стану. Детально проаналізовано дані щодо сучасних немедикаментозних та медикаментозних методів корекції МС та застосування нутрицевтиків (дієтичних добавок), нутрієнтів та вітамінів, зокрема тих, що виявляють антиоксидантні властивості, можуть чинити значний позитивний вплив на компоненти МС: модулювати прозапальний стан і процеси оксидативного стресу, тим самим знижуючи ризик серцево-судинних захворювань. Автором логічно виконаний аналіз літературних джерел та доведено перспективність та доцільність проведення експериментального вивчення полікомпонентної фармацевтичної композиції – дієтична добавка «Aevit premium».

У *розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»* представлена характеристика досліджуваного засобу та препаратів порівняння, опис матеріалів та методів дослідження. Дисертантом використано дві експериментальні моделі МС: у щурів – за допомогою харчування з високим вмістом у раціоні вуглеводів та жирів шляхом збагачення харчового раціону фруктозою; у сирійських хом'яків – за допомогою кафе-дієти. Застосовано фармакологічні, біохімічні, імуноферментні, гістологічні, статистичні методи досліджень. Всі використані методи є сучасними та адекватними поставленим завданням.

У третьому розділі «Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан вуглеводного обміну та підшлункової залози в умовах експериментального метаболічного синдрому» автор наводить результати дослідження впливу ПФК на стан вуглеводного обміну та підшлункової залози в умовах експериментального МС у щурів. Показано нормалізуючий вплив ПФК на вуглеводний обмін і його здатність запобігати розвитку інсулінорезистентності і глікозилюванню білків на моделях МС у щурів та хом'яків. За виразністю нормалізуючого впливу на моделі метаболічного синдрому у хом'яків ПФК перевершувала препарат порівняння вітамін Е, за результатами гістологічного вивчення ПФК дещо поступається препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну, а на моделі патології у золотавих хом'яків не поступається препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну. Отримані дані засвідчили антигіперглікемічні властивості ПФК.

У четвертому розділі «Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан ліпідного обміну та печінки в умовах експериментального метаболічного синдрому» представлені результати дослідження впливу ПФК на стан ліпідного обміну та печінки щурів і сирійських хом'яків в умовах експериментального МС. Досліджувана ПФК знижувала вміст атерогенних компонентів ліпідного профілю та підвищувала антиатерогенну фракцію ХС ЛПВЩ, зменшувала прояви стеатогепатиту. Отримані результати свідчать про гіполіпілемічну та гіпохолестеринемічну дію досліджуваного засобу.

У п'ятому розділі «Дослідження антиоксидантних та протизапальних властивостей полікомпонентної фармацевтичної композиції» наведено результати дослідження антиоксидантних та протизапальних властивостей ПФК, за якими вона перевищувала дію препаратів порівняння метформіну та вітаміну Е за впливом на всі досліджувані показники системи ПОЛ-АОЗ.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» автором проведено

узагальнення та всебічний аналіз отриманих результатів, порівняння з даними літератури та науково обґрунтоване обговорення фактів і виявлених закономірностей. Дисертант пов'язує кожний фармакологічний ефект ПФК зі складовими компонентами засобу та їх можливий адитивний ефект.

Розділ викладено логічно, загальні висновки відповідають поставленій меті та завданням дисертаційної роботи. У висновках дисертант дала раціональні рекомендації доцільності проведення клінічних досліджень з метою подальшого обґрунтування застосування ПФК у комплексній фармакокорекції пацієнтів з МС.

Зауваження та пропозиції щодо змісту дисертації та оформлення дисертації

Представлена дисертаційна робота структурована за класичним принципом та відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. Суттєвих недоліків в дисертаційній роботі та анотації не виявлено. Робота повністю відповідає сучасним вимогам щодо структури, змісту та технічного оформлення. Позитивно характеризуючи роботу, необхідно звернути увагу на деякі *недоліки, зауваження та побажання*:

1. В таблицях не зовсім коректно писати назву групи тварин повністю і в дужках – скорочену аббревіатуру, краще писати щось одне.

2. В тексті на стор. 70 вказано посилання на рис. 3.2 (результати короткого інсулінового тесту), а реально ці дані наведено на рис. 3.3.

3. В таблиці 3.4. відсутні лінії розділення рядків за групами тварин.

Зазначені зауваження *не мають принципового характеру та не знижують наукової і практичної цінності представленої дисертації*. У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертантка відповіла на такі запитання:

1. Чому Ви вирішили вивчати полікомпонентну фармацевтичну композицію, як засіб для лікування метаболічного синдрому?

2. Лікарською формою досліджуваної полікомпонентної фармацевтичної композиції є капсули м'які желатинові. Поясніть, як Ви вводили їх тваринам?
3. Чому при дослідженні впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на показники ліпідного профілю у хом'яків обмежилися тільки вмістом в сироватці крові ТАГ, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ?
4. З якою метою при дослідженні антиексудативних властивостей полікомпонентної фармацевтичної композиції на моделі карагенінового набряку у щурів Ви, окрім диклофенаку натрію, застосовували як препарат порівняння відомий антиоксидант кверцетин? Чому не використовували його при вивченні впливу досліджуваного засобу на рівень інтерлейкінів крові у хом'яків?

Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України

Дисертаційна робота Духніч Надії Юріївни на тему «Фармакологічне обґрунтування застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції для корекції метаболічного синдрому» є завершеною науковою роботою, яка присвячена вирішенню актуального наукового завдання, що полягає в експериментальному обґрунтуванні доцільності використання дієтичної добавки «Aevit premium» у лікуванні та профілактиці метаболічного синдрому.

За актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю, обсягом, рівнем впровадження одержаних результатів дисертаційна робота Духніч Надії Юріївни на тему «Фармакологічне обґрунтування застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції для корекції метаболічного синдрому» відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44 (із змінами і

доповненнями, внесеними постановами Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 року № 502 та від 3 травня 2024 року №507), а її авторка, Духніч Надія Юріївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Доцент ЗВО кафедри
фізичної реабілітації і здоров'я
Національного фармацевтичного
університету,
кандидат біологічних наук,
доцент

Валентина ЧІКІТКІНА