

Рецензія

професора кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації
спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету,

доктора медичних наук, професора

Кіреєва Ігора Володимировича

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) є однією з найскладніших медико-соціальних проблем з огляду на розповсюдженість його факторів ризику серед населення: малорухливого способу життя, гіподинамії, неправильного харчування. За оцінками, понад 25% дорослих страждають на це захворювання і поширеність МС збільшується з віком, на нього страждають близько 40% людей, старших за 60 років. Діагностика МС має велике клінічне значення, оскільки з одного боку цей стан є зворотним при відповідному своєчасному лікуванні, а з іншого боку, він є предиктором розвитку цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, які є основними причинами підвищеної смертності населення.

Серед багатьох патофізіологічних механізмів розвитку МС наукові дослідження вказують на визначальну роль оксидативного стресу в поєднанні з хронічними запальними станами. Запалення та оксидативний стрес відіграють значну роль у розвитку метаболічних супутніх захворювань, таких як гіперліпідемія, високий артеріальний тиск, порушення толерантності до глюкози, все це призводить до метаболічної дисфункції.

З огляду на це, застосування нутрицевтиків з антиоксидантною дією для лікування метаболічних порушень та серцево-судинних захворювань може бути альтернативним ефективним напрямом сучасної медицини. Середньоземноморська дієта широко рекомендується при МС. Багато наявних нутрицевтичних сполук (коензим Q10, біотин тощо) можуть бути використані в щоденному раціоні завдяки їх легкій доступності та корисним властивостям. Застосування дієтичних (харчових) добавок при МС, до яких пацієнти з МС є комплаєнтними, може позитивно впливати на усі його компоненти, що призводить до нормалізації АТ, рівня глюкози в крові та ліпідів, проте їх ефективність повинна ґрунтуватися на наукових даних.

Отже експериментальне дослідження ефективності вже наявних на фармацевтичному ринку дієтичних добавок, зокрема антиоксидантної дії, при МС є актуальним.

Метою дисертаційної роботи Духніч Надії Юріївни є експериментальне обґрунтування можливості застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції (ПФК) – дієтичної добавки «Aevit premium» (виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод») при метаболічному синдромі.

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

Дисертація виконана у межах запланованої науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956). Дисертант є співвиконавцем цієї НДР.

Наукова новизна одержаних результатів

Робота беззаперечно має наукову новизну. Вперше проведено дослідження ефективності полікомпонентної фармацевтичної композиції на адекватних добре верифікованих експериментальних моделях метаболічного синдрому у сирійських хом'яків та у щурів і вперше експериментально обґрунтовано доцільність проведення клінічних досліджень з метою

подальшого обґрунтування застосування ПФК у комплексній фармакокорекції пацієнтів з МС.

Доведена здатність ПФК знижувати виразність інсулінорезистентності та зменшувати виразність порушень вуглеводного та ліпідного обміну у щурів та сирійських хом'яків з експериментальними моделями МС.

Показана ліпідкорегувальна дія ПФК: здатність знижувати у сироватці крові вміст триацилгліцеролів (ТАГ), атерогенних фракцій ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ і підвищувати вміст антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ.

Уперше встановлена здатність ПФК знижувати прояви оксидативного стресу у тварин із експериментальним метаболічним синдромом: гальмувати процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і окисної модифікації білків та підвищувати активність компонентів антиоксидантної системи.

Встановлена протизапальна дія ПФК на моделі карагенінового набряку у щурів та за здатністю знижувати рівень прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 на моделі МС.

Уперше за результатами гістологічного дослідження доведена здатність ПФК поліпшувати морфологічний стан підшлункової залози та печінки за умов експериментального МС.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Результати дисертаційної роботи складають теоретичне підґрунтя перспективності подальшої розробки лікарських засобів, зокрема полікомпонентних, з антиоксидантними властивостями, ефективних для корекції метаболічних порушень при МС.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у науково-педагогічний процес 5 кафедр закладів вищої медичної та фармацевтичної освіти України та у діяльність ПАТ «Київський вітамінний завод» з метою обґрунтування проведення подальших досліджень ефективності цієї композиції в комплексній фармакотерапії МС.

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 у щурів та сирійських хом'яків з ЕМС, протизапальної дії ПФК на моделі карагенінового набряку лапи у щурів, імуноферментні дослідження рівня інтерлейкінів, проведена підготовка біоматеріалу 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 та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дослідження дисертаційної роботи виконані на сучасному науково-методичному рівні, отримані результати мають практичне значення і теоретичне обґрунтування. Під час виконання дисертаційної роботи дисертанткою використані фармакологічні, біохімічні, імуноферментні, гістологічні та статистичні методи дослідження, які є адекватними поставленим меті та завданням дисертаційного дослідження. Загальні висновки є обґрунтованими і аргументованими, чіткими, лаконічними, їх достовірність беззаперечна. Усі експерименти із залученням лабораторних тварин проведено відповідно до положень гуманного ставлення до тварин та схвалені Комісією з питань біоетики НФаУ (протокол від 25.06.2021 р. № 5).

Повнота викладення матеріалів дослідження

Результати дисертаційної роботи достатньо повно висвітлені у 14 наукових роботах: 7 статтях у наукових фахових виданнях, з них 3 – у науково-метричних виданнях, що індексуються у базі Scopus, та 7 тезах доповідей. Також результати роботи обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня.

Аналіз змісту дисертаційної роботи, її завершеності та оформлення

Дисертаційна робота Духніч Надії Юріївни оформлена відповідно до вимог МОН України. Вона викладена 202 сторінках машинописного тексту, складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів з результатами власних експериментальних досліджень, розділу «Аналізу та узагальнення результатів», висновків, списку використаних джерел і 4 додатків. Обсяг основного тексту дисертації – 142 сторінки. Дві анотації українською та англійською мовами оформлені згідно з чинними вимогами. Робота ілюстрована 16 таблицями та 30 рисунками.

У **вступі** дисертантом наведено обґрунтування актуальності досліджуваної проблеми, формулювання мети, завдань дослідження, об'єкту та предмету дослідження, наукової новизни та практичного значення отриманих результатів, зазначено особистий внесок, апробацію результатів та основні відомості про дисертаційну роботу.

У *першому розділі*, присвяченому огляду літератури, розглянуто питання метаболічного синдрому: його діагностичні клінічні критерії, поширеність серед різних вікових груп і осіб із супутніми захворюваннями, етіологічні та патогенетичні механізми розвитку, а також сучасні підходи до профілактики та лікування, зокрема немедикаментозні й медикаментозні методи корекції.

На основі аналізу літературних джерел автор доходить висновку щодо важливої ролі оксидативного стресу в патогенезі метаболічного синдрому, а також ефективності антиоксидантної терапії для його корекції. Зокрема,

розглядається позитивний вплив рослинних фенольних сполук, антиоксидантних вітамінів і мікроелементів. Водночас підкреслюється, що, попри добре вивчену дію цих компонентів у монорежимі, ефективність їх комбінованого застосування досі залишається недостатньо дослідженою.

У другому розділі *«Матеріали і методи дослідження»* авторкою наведено детальний опис експериментальних моделей, що використовувались під час виконання дисертаційної роботи, препаратів порівняння, методів досліджень з посиланням на першоджерела. Використані експериментальні моделі та показники оцінки ефективності досліджуваної ПФК є достатніми і такими, що відповідають завданням дисертації.

У третьому розділі дисертації — *«Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан вуглеводного обміну та підшлункової залози в умовах експериментального метаболічного синдрому»* — відповідно до сформульованих завдань подано результати оцінки впливу ПФК на масу тіла та показники вуглеводного обміну. Дослідження включало визначення рівнів глікемії, у тому числі за допомогою внутрішньоочеревинного й перорального тестів толерантності до глюкози, короткого інсулінового тесту, вимірювання концентрації інсуліну в сироватці крові, глікозильованого гемоглобіну, індексу НОМА-IR, вмісту глікогену в печінці, а також морфологічний аналіз стану підшлункової залози у сирійських хом'яків та щурів. Отримані дані дозволили авторці зробити висновок про нормалізувальний вплив ПФК на вуглеводний обмін, здатність запобігати розвитку інсулінорезистентності та процесам глікозилювання білків. За ефективністю впливу на модель експериментального метаболічного синдрому у хом'яків ПФК поступається метформіну — препарату порівняння, однак перевершує вітамін Е.

У четвертому розділі — *«Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан ліпідного обміну та печінки в умовах експериментального метаболічного синдрому»* — подано результати оцінки дії ПФК на показники ліпідного обміну та морфологічний стан печінки у щурів і сирійських хом'яків з експериментально індукованим метаболічним синдромом. У щурів вплив композиції на ліпідний профіль визначався за

рівнем триацилгліцеролів (ТАГ), загального холестеролу (ХС), холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), низької щільності (ХС ЛПНЩ) та високої щільності (ХС ЛПВЩ) — останній як маркер антиатерогенної фракції. У сирійських хом'яків дослідження ліпідного обміну здійснювалося за показниками рівня ТАГ, ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПВЩ. Отримані дані свідчать про позитивний вплив ПФК на ліпідний обмін: спостерігалось зниження підвищених рівнів ТАГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ. Результати гістологічного дослідження підтвердили гепатопротекторні властивості композиції: вона сприяла поліпшенню морфологічного стану печінки у тварин з моделлю МС. За виразністю гепатопротекторного ефекту ПФК не поступалася препаратам порівняння — вітаміну Е та метформіну.

У п'ятому розділі — «Дослідження антиоксидантних та протизапальних властивостей полікомпонентної фармацевтичної композиції» — представлено результати оцінки впливу ПФК на показники стану системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту (ПОЛ-АОЗ), а також на рівні прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 у щурів і сирійських хом'яків з експериментальним метаболічним синдромом. Крім того, наведено результати вивчення протизапальної активності ПФК на моделі карагенін-індукованого набряку у щурів. Дослідження засвідчили, що ПФК чинить гальмівний вплив на оксидативний стрес і нормалізує функціонування системи ПОЛ-АОЗ. Авторка пояснює ці ефекти як прямими антиоксидантними властивостями компонентів ПФК (здатність нейтралізувати вільні радикали), так і непрямыми — через посилення ендogenous антиоксидантного захисту. За інтенсивністю антиоксидантної дії ПФК перевершувала препарати порівняння — метформін і вітамін Е. Протизапальні властивості ПФК підтверджено зниженням рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 у тварин з МС, а також зменшенням набряку лапи у щурів при карагеніновому запаленні. На основі отриманих результатів дисертантка робить висновок про здатність ПФК пригнічувати системне запалення низької інтенсивності, характерне для перебігу метаболічного синдрому.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» дисертанткою здійснено систематизацію отриманих даних, їх обговорення та порівняння з сучасними літературними джерелами. Авторка висловлює припущення щодо можливих механізмів фармакологічної дії досліджуваної полікомпонентної фармацевтичної композиції. Зокрема, основним механізмом її ефективності при метаболічному синдромі вважається здатність гальмувати розвиток оксидативного стресу: інгібувати процеси перекисного окиснення ліпідів і окисної модифікації білків, а також підвищувати активність системи антиоксидантного захисту, що забезпечується активними складовими композиції. Особливу увагу авторка приділяє тому факту, що ПФК у дозі 25,8 мг/кг виявляє антиоксидантний ефект, який не поступається або навіть перевищує дію вітаміну Е у дозі 100 мг/кг — при тому, що вітамін Е є лише однією з семи активних субстанцій ПФК. Це свідчить про ймовірну адитивну дію компонентів композиції.

Сформульовані у дисертації висновки повністю відповідають поставленим завданням і узгоджуються з основними положеннями роботи, що свідчить про її логічність і завершеність.

Список використаних дисертанткою джерел містить 329 найменувань, з них 27 кирилицею та 302 латиницею. Він наведений у порядку їх згадування у тексті та оформлений відповідно до чинних вимог.

У **додатках** авторка представляє список публікацій здобувача 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.

Істотні недоліки в дисертаційній роботі не виявлені. Варто відмітити окремі зауваження та побажання:

1. Окремі граматичні та комп'ютерні неточності. Так, наприклад на стор. 28т - крагенінового, коли потрібно карагенінового тощо.
2. Доцільним було б дослідити поєднаний вплив ПФК і препарату метформіну на перебіг МС, щоб дало можливість прогнозувати доцільність їх такого застосування.
3. При дослідженні впливу ПФК на стан запального процесу при метаболічному синдромі були визначені рівні тільки прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6), коли більш показовим є ще й визначення рівню протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-10) та оцінка їх співвідношення.

Наведені зауваження не знижують загального позитивного враження від дисертаційної роботи.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли питання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. Який механізм ефективності полікомпонентної фармацевтичної композиції при метаболічному синдромі?
2. Які побічні ефекти характерні для полікомпонентної фармацевтичної композиції?

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

Враховуючи вищевикладене можна зробити висновок про те, що дисертаційна робота Духніч Надії Юріївни за темою «Фармакологічне обґрунтування застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції для корекції метаболічного синдрому» є самостійною закінченою науковою працею, що містить нові, обґрунтовані результати щодо визначення актуальної проблеми медицини та фармації. За актуальністю, науковою новизною, обсягом проведених досліджень, ступенем обґрунтованості наукових

положень та рівнем впровадження одержаних результатів дисертаційна робота 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:

професор кафедри

клінічної фармакології

Інституту підвищення кваліфікації

Спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету,

доктор медичних наук, професор

Ігор КІРЕЄВ