

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувач кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету,

доктора медичних наук, професора

Рожковського Ярослава 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: гіподинамію, неправильне харчування, малорухливий спосіб життя та як наслідок значну поширеність цього стану (близько 30 %). Виділення МС має велике клінічне значення, оскільки з одного боку цей стан є зворотним при відповідному своєчасному лікуванні, а з іншого боку, він передуює виникненню таких хвороб як цукровий діабет, атеросклероз, неалкогольна жирова хвороба печінки, деяких типів раку (молочної залози, матки, товстої кишки, стравоходу, підшлункової залози, нирок і передміхурової залози), 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. Саме дисбаланс між оксидантами і антиоксидантами з перевагою на користь оксидантів, є причиною оксидативного стресу, який, у свою чергу, спричиняє порушення

окислювально-відновної сигналізації та регуляції, а також молекулярне та клітинне пошкодження. Запалення та окисдаивний 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, саме сполуки антиоксидантної дії мають значний потенціал для профілактики та лікування метаболічного синдрому, про що свідчать багаточисельні дослідження, що правда більшою мірою експериментальні, які слугують основою для обґрунтування доцільності клінічних досліджень. З іншого боку, доступна значна кількість дієтичних добавок антиоксидантної дії, ефективність яких при МС обґрунтована тільки відомою біологічною активністю.

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

Дисертація Духніч Надії Юріївни присвячена експериментальному обґрунтуванню 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 має беззаперечну наукову новизну, оскільки вперше проведено дослідження ефективності ПФК на експериментальних моделях метаболічного синдрому у щурів та сирійських хом'яків та вперше обґрунтовано доцільність проведення клінічних досліджень з метою подальшого обґрунтування застосування ПФК у комплексній

фармакокорекції пацієнтів з МС.

Уперше встановлено здатність ПФК зменшувати виразність порушень вуглеводного обміну та знижувати виразність інсулінорезистентності на ЕМС у щурів та сирійських хом'яків.

Уперше за умов ЕМС встановлена корегувальна дія ПФК на ліпідний профіль: здатність знижувати у сироватці крові вміст триацилгліцеролів (ТАГ), атерогенних фракцій ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ і підвищувати вміст антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ.

Уперше гістологічно доведені панкрео- та гепатопротекторні властивості ПФК за умов ЕМС.

Встановлена здатність ПФК знижувати прояви оксидативного стресу у тварин із ЕМС: гальмувати процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та підвищувати активність антиоксидантної системи.

Уперше доведено гальмівний вплив ПФК на запальні процеси низьких градацій, які мають місце при МС, за здатністю знижувати рівень прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 та протизапальну дію на моделі карагенінового набряку у щурів.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати формують теоретичну базу для подальшої розробки лікарських засобів з антиоксидантною дією, які здатні багатовекторно корегувати метаболічні порушення за умов інсулінорезистентності.

Результати роботи впроваджені у науково-педагогічний процес 5 кафедр закладів вищої освіти України та у маркетингову діяльність ПАТ «Київський вітамінний завод» з метою обґрунтування проведення подальших досліджень ефективності цієї композиції для фармакотерапії метаболічного синдрому.

Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

У процесі підготовки та виконання дисертаційного дослідження авторкою проведений інформаційно-патентний пошук, у роботі

проаналізовано достатню кількість джерел зарубіжної та вітчизняної літератури переважно за останні роки, цілком логічно вибрано важливий, перспективний напрямок роботи, що дало змогу поставити наукове завдання, сформулювати мету роботи, здійснити вибір методів її досягнення. Дисертантка опрацювала та провела ретельний аналіз матеріалів наукових джерел інформації за темою дослідження та систематизувала знання у огляді літератури дисертації. Авторка самостійно виконала дослідження, опрацювала отримані дані, провела інтерпретацію та аналіз одержаних результатів та їх співставлення з відомими даними наукової літератури, написала усі розділи власних досліджень, самостійно оформила дисертаційну роботу відповідно до загальноприйнятих вимог. 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, викладені чітко і повністю відображають результати проведених досліджень, їх достовірність безсумнівна. Усі експерименти із залученням лабораторних тварин проведено відповідно до положень гуманного ставлення до тварин та схвалені Комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 5 від 25.06.2021 р.).

Повнота викладення матеріалів дослідження.

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових робіт,

у тому числі 7 статей у наукових фахових виданнях, з них 3 – у науково-метричних виданнях, що індексуються у базі Scopus, та 7 тез доповідей. Опубліковані результати досліджень достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи. Результати роботи оприлюднено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня.

Аналіз змісту дисертаційної роботи, її завершеності та оформлення Дисертаційна робота Духніч Надії Юріївни структурована у відповідності до вимог МОН України на 202 сторінках машинопису. Вона 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 складає 142 сторінки друкованого тексту. Анотації оформлені згідно з чинними вимогами. Робота ілюстрована 16 таблицями та 30 рисунками.

У **вступі** авторка обґрунтовує актуальність досліджуваної проблеми, чітко формулює мету, шість завдань дослідження, об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, зазначає особистий внесок, апробацію результатів та наводить основні відомості про дисертаційну роботу.

У **першому розділі – огляді літератури**, висвітлено проблему метаболічного синдрому, його клінічні критерії діагностики, поширеність серед населення різних вікових груп та з різними захворюваннями, етіологічні та патогенетичні чинники його розвитку, підходи до профілактики та корекції: немедикаментозної та медикаментозної. Перший підрозділ присвячений аналізу епідеміологічних аспектів МС, що представлені на основі самих нових джерел інформації. У другому підрозділі огляду літератури проаналізовані та систематизовані основні етіологічні та патогенетичні чинники розвитку МС з акцентом на провідну роль оксидативного стресу у розвитку кластерних порушень у різних

органах та системах людини.

Сучасні немедикаментозні та медикаментозні методи корекції метаболічного синдрому висвітлені у третьому підрозділі огляду літератури.

Четвертий підрозділ огляду літератури присвячений висвітленню ролі нутрицевтиків, нутрієнтів та вітамінів у терапії метаболічного синдрому з актуалізацією на доказах ефективності активних інгредієнтів досліджуваної полікомпонентної фармацевтичної композиції, а саме Омега-3 кислот, коензиму Q10, вітамінів Е та А, біотину, мікроелементів цинку та селену.

За результатами огляду літератури автор робить висновки про важливу патогенетичну складову оксидативного стресу при МС і дієвість антиоксидантів в його корекції таких, як рослинні фенольні сполуки, вітаміни-антиоксиданти, мікроелементи, і про те, що позитивний вплив цих компонентів окремо добре вивчений, проте ефективність їх комбінованого застосування залишається недостатньо дослідженою.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» описано загальний дизайн експерименту та 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 «Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан вуглеводного обміну та підшлункової залози в умовах експериментального метаболічного синдрому» відповідно до поставлених завдань автор наводить результати дослідження впливу ПФК на масу тіла, вуглеводний обмін, що оцінювали за рівнем глікемії, зокрема і в умовах внутрішньоочеревинного та перорального тестів толерантності до глюкози, короткого інсулінованого тесту, інсуліну у сироватці крові, глікозильованого гемоглобіну HbA1c, індексом НОМА-IR, вмістом глікогену у печінці, та на стан підшлункової залози за результатами гістологічного дослідження у сирійських хом'яків та

у щурів. На основі отриманих результатів дисертантка робить висновки про те, що ПФК має нормалізувальний вплив на вуглеводний обмін, запобігає розвитку інсулінорезистентності і глікозилюванню білків. За виразністю нормалізувального впливу на моделі ЕМС у хом'яків ПФК поступається препарату порівняння метформіну та перевершує препарат порівняння вітамін Е.

У четвертому розділі «Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан ліпідного обміну та печінки в умовах експериментального метаболічного синдрому» дисертанткою наведені результати впливу ПФК на стан ліпідного обміну та структуру печінки у щурів та у сирійських хом'яків з експериментальним метаболічним синдромом. Вплив досліджуваної ПФК на ліпідний обмін у щурів з МС дисертантка оцінювала за рівнем триацилгліцеролів (ТАГ), загального холестеролу (ХС), ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та антиатерогенної фракції ліпідів – ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). На моделі МС у сирійських хом'яків ліпідний обмін був проаналізований за такими показниками: рівнем ТАГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ.

За отриманими результатами авторкою зроблено висновки про позитивний вплив ПФК на стан ліпідного обміну: здатність знижувати підвищені рівні ТАГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та підвищувати рівень антиатерогенних фракцій ХС ЛПВЩ. За результатами гістологічного дослідження показана здатність досліджуваної ПФК поліпшувати стан печінки у тварин з моделлю МС. За виразністю гепатопротекторних властивостей досліджувана ПФК не поступалася препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну.

У п'ятому розділі «Дослідження антиоксидантних та протизапальних властивостей полікомпонентної фармацевтичної композиції» наведено результати впливу досліджуваної ПФК на показники стану системи ПОЛ-АОЗ та рівень прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в умовах експериментального МС у щурів та у сирійських хом'яків, а також

результати дослідження протизапальної дії ПФК на моделі карагенінового набряку у щурів. Дисертанткою показана гальмівна дія ПФК на оксидативний стрес і нормалізувальний вплив на систему ПОЛ-АОЗ. За припущенням автора такий вплив ПФК обумовлений прямими (здатністю перехоплювати вільні радикали) та непрямыми (здатність підвищувати антиоксидантний захист) антиоксидантними властивостями її складових. За виразністю антиоксидантної дії досліджувана ПФК перевищувала дію препаратів порівняння метформіну та вітаміну Е.

Протизапальна дія досліджуваної ПФК встановлена за гальмівним впливом на рівень прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в умовах експериментального МС у сирійських хом'яків та за здатністю гальмувати набряк лапи у щурів, що спричиняли субплантарним введенням карагеніну. За результатами цих досліджень автор робить висновки про здатність ПФК гальмувати системний запальний процес низької інтенсивності, що має місце при МС. За динамікою виразності протизапальної активності ПФК (з максимумом на 30 хв розвитку запалення – час переважної активації ліпоксигенази), автор висновує важливість антиоксидантного механізму ПФК.

Фактичні дані, отримані результати та висновки, що наведені дисертанткою Духніч Н. Ю. у цих трьох розділах власних досліджень, складають основне вагоме змістовне наповнення дисертаційної роботи.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» авторкою здійснено систематизацію та обговорення отриманих результатів та їх співставлення з існуючими сучасними даними. Дисертанткою зроблені припущення щодо можливих механізмів реалізації фармакологічної активності досліджуваної ПФК. Автор висновує, що механізм забезпечення ефективності ПФК при МС пов'язаний, насамперед, з її гальмівним впливом на оксидативний стрес: здатністю інгібувати процеси ПОЛ та окисної модифікації білків і підвищувати активність АОЗ, що забезпечують складові засобу. Той факт, що ПФК в дозі 25,8 мг/кг, що є нижчою за ефективну дозу (100 мг/кг) антиоксиданту вітаміну Е, який є одним із семи активних субстанцій ПФК,

виявляє практично аналогічний або вищий антиоксидантний ефект, дає можливість стверджувати про наявність адитивної дії складових ПФК.

Наведені **висновки** дисертаційної роботи відповідають поставленим завданням та відображають основні положення дисертації, що є критерієм завершеності роботи.

Список використаних джерел налічує містить 329 найменувань, з них 27 кирилицею та 302 латиницею, представлений 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, акти впровадження результатів дослідження в науково-педагогічний процес кафедр закладів вищої освіти України.

Під час 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 представленого наукового дослідження. Текст викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю.

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

1. У розділі 1 (огляд літератури), ст..32. автор при описанні поширеності метаболічного синдрому наводить дані по різних країнам світу Нікарагуа (5,5%), Іран (8,8%), Мексика (12,3%), Об'єднані Арабські Емірати (9,8%), Іспанія (9,9%) тощо, проте головна інформація, яка стосується поширеності метаболічного синдрому в Україні відсутня.
2. При оцінці впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан підшлункової залози і печінки в задачах дослідження та в назвах відповідних підрозділів бажано б було уточнити, що в роботі оцінюється саме морфологічний стан цих органів.
3. При оцінці антиатерогенних властивостей досліджуваних засобів дуже показовим було б додаткове уведення показника індексу атерогенності, який є інтегральним показником і вираховується як

співвідношення вмісту атерогенних і антиатерогенних фракцій ліпопротеїдів, які були вивчені дисертантом в роботі.

4. Оскільки в роботі автором встановлені особливості фармакодинаміки та відмінності впливу ПФК і метформіну на різні патогенетичні механізми МС, доцільним було б дослідити їхній поєднаний вплив з метою можливого підвищення ефективності фармакотерапії МС.

Проте ці зауваження не знижують загального позитивного враження від дисертаційної роботи, яка є завершеним дослідженням з достатнім рівнем наукової новизни та практичної значущості отриманих результатів.

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

1. Чи встановлені переваги досліджуваної ПФК над препаратом порівняння - вітаміном Е ?
2. Ви зробили припущення про наявність адитивної дії складових ПФК, а чи є докази?
3. ПФК застосовується вже як дієтична добавка. На Ваш погляд, доцільно проводити вивчення її хронічної токсичності?

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».

Опонент:

завідувач кафедри загальної і
клінічної фармакології та фармакогнозії

Одеського національного
медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Ярослав РОЖКОВСЬКИЙ