

## ВІДГУК

офіційного опонента кандидата фармацевтичних наук, доцента, доцента закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України Слободянюк Людмили Володимирівни на матеріали дисертаційної роботи **Духніч Надії Юріївни** «Фармакологічне обґрунтування застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції для корекції метаболічного синдрому», яку подано 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»

**Актуальність обраної теми дисертації.** Впродовж останнього століття метаболічний синдром є однією з широко обговорюваних проблем в сучасній медицині. На сьогодні він залишається чи не найважливішою проблемою кардіології, ендокринології, терапії, сімейної медицини. Метаболічний синдром – це клінічний синдром, який характеризується наявністю у хворих поєднання серцево-судинних чинників ризику: інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння та гіперурикемії. Даний симптомокомплекс є фактором ризику для розвитку великої кількості різноманітних захворювань.

Термін "метаболічний синдром" запроваджено недавно – у 80-х роках ХХ століття. Це одна з основних проблем у галузі охорони здоров'я у багатьох країнах світу. Число дорослих, які страждають на метаболічний синдром, доходить в деяких державах до 25-30 %. В наш час збільшилась кількість молодих людей, що страждають на дане захворювання в порівнянні з минулими роками, коли переважна більшість хворих складали люди

похилого віку. Поширеність захворювання знаходяться на однаковому практично рівні у чоловіків та жінок.

Одним із молекулярних механізмів пошкодження різних органів та тканин за умов метаболічного синдрому є розвиток оксидативного стресу. Враховуючи важливість оксидативного стресу в розвитку метаболічного синдрому, доцільним для його лікування та профілактики є використання засобів з антиоксидантною дією, зокрема рослинних поліфенольних сполук, вітамінів-антиоксидантів, мікро- та макроелементів. Наявні у наукових публікаціях дані щодо лікування та профілактики даного синдрому більшою мірою висвітлюють позитивний вплив кожного з цих компонентів, проте ефект їхнього комплексного застосування є практично не дослідженим.

Метою поданої на захист дисертаційної роботи стало обґрунтування доцільності застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції (ПФК) – «Aevit premium» (виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод»), що містить етилові ефіри Омега-3 кислот, коензим Q10, вітаміни Е, А; біотин; цинк та селен, на здатність даної ПФК запобігати порушенням, що виникають при метаболічному синдромі.

Оцінюючи зміст дисертаційної роботи, варто зазначити, що її тема має актуальний характер щодо дослідження ефективності полікомпонентної фармацевтичної композиції у корекції метаболічного синдрому.

Таким чином, актуальним є вивчення ефективності ПФК на експериментальних моделях метаболічного синдрому з метою обґрунтування доцільності проведення її клінічних досліджень у пацієнтів з метаболічним синдромом, вищенаведене свідчить про важливе значення, актуальність та доцільність дисертаційної роботи Духніч Надії Юріївни.

Отже, мета поставлена автором – дослідити ефективність полікомпонентної фармацевтичної композиції на експериментальних моделях метаболічного синдрому та обґрунтувати доцільність проведення подальших клінічних досліджень – цілком обґрунтована.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, грантами.** Робота виконана за планом 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.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.** Наукові положення дисертаційної роботи Духніч Надії Юріївни мають достатній рівень обґрунтованості й достовірності, оскільки у ході досліджень використано відповідні методичні прийоми, достатня кількість лабораторних тварин на достатній кількості експериментів. Коректна статистична обробка даних із використанням сучасного програмного забезпечення дала можливість отримати достовірні результати. Зміст дисертації викладено логічно та послідовно, а висновки роботи є обґрунтованими та узгодженими з метою та поставленими завданнями дослідження.

Результати експериментальних досліджень, які представлені у дисертаційній роботі Духніч Надії Юріївни, є новими як з наукової точки зору, так і перспективними для впровадження у практичну фармацію та медицину.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертаційна робота Духніч Надії Юріївни «Фармакологічне обґрунтування застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції для корекції метаболічного синдрому» є завершеним науковим дослідженням, містить незахищені наукові положення та належить до фундаментальних досліджень.

У проведених дослідженнях Духніч Н. Ю. вперше експериментально обґрунтувала здатність ПФК зменшувати виразність порушень вуглеводного обміну та знижувати інсулінорезистентність на експериментальних моделях метаболічного синдрому у щурів та сирійських хом'яків.

Автором також встановлена здатність ПФК поліпшувати стан підшлункової залози у тварин з експериментальним метаболічним синдромом: у щурів – сприяти збільшенню загальної чисельності



панкреатичних ostrivciv i zmenshennu spustoшення центральних зон від бета-клітин та ознак дистрофії інсуліноцитів; у сирійських хом'яків – сприяти збереженню нормального морфологічного стану більшості клітин панкреатичних ostrivciv.

Уперше за умов експериментального метаболічного синдрому встановлена корегувальна дія ПФК на ліпідний профіль: у щурів (здатність знижувати у сироватці крові вміст триацилгліцеролів (ТАГ) у 1,26 разу, атерогенних фракцій ХС ЛПДНЩ на 31%, та ХС ЛПНЩ на 13 %, і підвищувати вміст антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ у 1,5 разу) та у сирійських хом'яків (зниження у сироватці крові рівня ТАГ та атерогенної фракції ХС ЛПДНЩ відповідно в 1,7 та 1,5 разу та підвищення антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ в 1,2 разу).

Уперше гістологічними дослідженнями доведено панкрео- та гепатопротекторні властивості ПФК за умов експериментального метаболічного синдрому.

Встановлена здатність ПФК знижувати прояви оксидативного стресу у тварин із експериментальним метаболічним синдромом: 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 метаболічному синдромі, за здатністю знижувати рівень прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 та протизапальну дію на моделі карагенінового набряку лапки у щурів.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає у тому, що дисертантом обґрунтовано доцільність проведення подальших клінічних досліджень для визначення можливостей застосування ПФК в комплексній терапії метаболічного синдрому.

Результати наукового дослідження впроваджено у маркетингову діяльність ПАТ «Київський вітамінний завод» з метою обґрунтування проведення подальших досліджень ефективності цієї композиції для



фармакотерапії метаболічного синдрому (Лист про співпрацю) та у науково-педагогічний процес профільних кафедр медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти України: кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України; кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету, кафедри фармакології Полтавського державного медичного університету, кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри фармації Буковинського державного медичного університету.

**Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності**  
Дисертаційна робота Духніч Н. Ю. є самостійним науковим дослідженням. Спільно з науковим керівником було обрано напрямок роботи, сформована мета, завдання дисертаційної роботи та розроблені методичні підходи проведення експериментальних досліджень. Автором виконано інформаційний пошук та аналіз літературних джерел за темою дисертації, проаналізовано дані сучасних літературних джерел з досліджуваної проблеми.

Дисертанткою особисто було виконано переважну більшість експериментальної роботи, 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.

**Основний зміст дисертації та його структура**  
Дисертаційна робота викладена на 202 сторінках машинописного тексту, обсяг основного тексту складає 142 сторінках друкованого тексту. Дисертаційна робота складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, 5 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів», загальних висновків,

списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 16 таблицями, 30 рисунками. Список використаних джерел містить 329 найменувань, з них 27 кирилицею та 302 латиницею.

**Вступна частина** викладена лаконічно із залученням посилань на узагальнюючі джерела літератури, є достатньою як з позиції актуальності обраної теми, так і сформульованої мети і поставлених завдань досліджень. У вступній частині охарактеризована наукова новизна досліджень та їх практична цінність. Наведено дані щодо публікацій та апробації основних результатів досліджень.

У першому розділі **«Епідеміологічний аспект, етіологічні та патогенетичні чинники розвитку метаболічного синдрому і підходи профілактики та корекції»** проведено аналіз джерел літератури з питань етіології та патогенезу метаболічного синдрому. Проаналізовано у зарубіжних та вітчизняних наукових публікаціях медико-соціальне значення зазначеної проблемної тематики. Висвітлено основні причини розвитку метаболічного синдрому (поєднання надмірного харчування та малорухливого способу життя, що спричиняє ожиріння і, як наслідок, метаболічні порушення). Проведено аналіз препаратів для корекції метаболічного синдрому, які представлені на фармацевтичному ринку України. Наведено факти з джерел літератури щодо патогенетичної складової оксидативного стресу при метаболічному синдромі та необхідності використання антиоксидантів. Особливу увагу було акцентовано на перспективах використання, як антиоксидантів, рослинних фенольних сполук, вітамінів-антиоксидантів та мікроелементів. Дисертантом обґрунтовано доцільність досліджень комбінованого їх застосування, адже дані щодо їх спільного застосування залишаються недостатньо вивченими. Автором у розділі надана актуальність експериментального обґрунтування доцільності застосування при метаболічному синдромі наявної на фармацевтичному ринку ДД «Асвіт преміум» виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод», що містить антиоксиданти, чому і присвячені були подальші дослідження. У цілому, в

огляді літератури висвітлено сучасний стан проблеми, яку вирішує дисертант у представленій роботі.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» наведено опис предмету та методів дослідження та алгоритм проведення дослідження. У якості референс препаратів використовувались лікарські препарати: вітамін Е (розчин олійний 10 %, 20 мл, виробництва ЛЕКХІМ, Україна), метформін «Сіофор» (таб. 500 мг № 60 виробництва Берлін-Хемі, Німеччина), диклофенак натрію (таблетки по 50 мг виробництва ПАТ «Хімзавод «Червона зірка»), кверцетин (гранули по 2 г виробництва НВЦ «БХФЗ»), надана інформація стосовно їх групової приналежності та доз у перерахунку на тварини. У даному розділі наведено схему основних етапів та методів фармакологічних досліджень, яка дає інформацію про повноту і послідовність дослідження. При виконанні дисертаційної роботи автор використовує комплексний підхід із залученням фармакологічних (модель ЕМС на щурах та сирійських хом'яках, ВЧТТГ, ПТТГ, КІТ, модель карагенінового набряку лапки у щурів); біохімічних (ТАГ, ХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ у сироватці крові, ДК, ТБК-АП, карбонільних груп білків, SH-груп у сироватці крові, ВГ, СОД, ТБК-АП у тканині печінки); імуноферментних (визначення рівня інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6), гістологічних (дослідження морфоструктури підшлункової залози (розрахунок ФІ бета-клітин) печінки); статистичних (використано програму Statistica 6.0 та 10.0, критерії W-Шапиро-Уїлка, Ньюмена Кейлса, непараметричний U-критерій Манна-Уїтні) методів дослідження.

Кількість використаних експериментальних моделей та параметрів оцінки ефективності досліджуваної ПФК є достатньою, методи є сучасними і відповідають завданням дисертації. На достатньому рівні автором описано біохімічні та статистичні методи, які свідчать про високий та сучасний рівень проведених наукових досліджень та належний рівень доказовості одержаних результатів.

У розділі 3 «Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан вуглеводного обміну та підшлункової залози в умовах експериментального метаболічного синдрому» відповідно до поставлених



завдань автором досліджено вплив ПФК на масу тіла, вуглеводний обмін та стан підшлункової залози в умовах експериментального метаболічного синдрому у сирійських хом'яків та у щурів. Згідно з отриманими результатами ПФК здійснює певний нормалізувальний вплив на вуглеводний обмін і його здатність запобігати розвитку інсулінорезистентності і глікозилюванню білків на моделях метаболічного синдрому у щурів та хом'яків. За виразністю нормалізувального впливу на моделі ЕМС у хом'яків ПФК поступалася препаратом порівняння метформіну та перевершувала препарат порівняння вітамін Е. За результатами гістологічного дослідження встановлено, що за виразністю коригувального впливу на стан підшлункової залози за умов метаболічного синдрому у щурів ПФК дещо поступається препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну, а на моделі метаболічного синдрому у сирійських хом'яків не поступається препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну.

**У розділі 4 «Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан ліпідного обміну та печінки в умовах експериментального метаболічного синдрому»** висвітлені дослідження впливу ПФК на стан ліпідного обміну та структуру печінки у щурів та у сирійських хом'яків з експериментальним метаболічним синдромом. Автором встановлено позитивний вплив ПФК на порушений ліпідний профіль у тварин з експериментальним метаболічним синдромом: у щурів з ЕМС ПФК сприяла достовірному зниженню вмісту ТАГ у 1,26 разу; ХС ЛПДНЩ на 31 % та ХС ЛПНЩ на 13 % та підвищенню вмісту антиатерогенної фракції ліпідів ХС ЛПВЩ у 1,5 разу порівняно з показником у тварин КП і практично не впливала на рівень загального ХС, підвищення якого було недостовірним порівняно з КП; у сирійських хом'яків з моделлю метаболічного синдрому введення ПФК приводило до достовірного порівняно з КП зниження у сироватці крові рівня ТАГ<sup>®</sup> та атерогенної фракції ХС ЛПДНЩ відповідно в 1,7 та 1,5 разу та до підвищення антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ в 1,2 разу.

Автором доведено, що ПФК сприяла поліпшенню стану печінки тварин з моделлю метаболічного синдрому так як, у щурів ПФК сприяла зменшенню

проявів стеатозу, а у хом'яків – зниженню виразності вакуольної дистрофії, клітинної інфільтрації, зниженню накопиченню ліпідів і збільшенню глікогену. За виразністю гепатопротекторних властивостей досліджувана ПФК не поступалася препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну, які також виявили гальмівний вплив на розвиток ознак стеатогепатиту.

**У розділі 5 «Дослідження антиоксидантних та протизапальних властивостей полікомпонентної фармацевтичної композиції»** представлено дослідження впливу ПФК на стан системи ПОЛ-АОЗ в умовах експериментального метаболічного синдрому у щурів та у сирійських хом'яків. Автором встановлена здатність ПФК пригнічувати оксидативний стрес і сприяти нормалізації балансу в системі ПОЛ-АОЗ, яка обумовлена реалізацією прямої та непрямой антиоксидантної дії її складових, а також спроможністю останніх чинити метаболітотропну дію. Досліджувана ПФК достовірно значуще перевищувала дію препаратів порівняння метформіну та вітаміну Е за впливом на всі досліджувані показники системи ПОЛ-АОЗ.

Дисертантка встановила, що ПФК здатна чинити протизапальну дію за умов карагенінового набряку лапки у щурів та в хом'яків на тлі метаболічного синдрому. На моделі карагенінового набряку лапи у щурів ПФК виявляла протизапальну дію у всі досліджувані періоди, та з найбільш вираженою активністю (58,73 %) на 30 хв розвитку запалення. На тлі метаболічного синдрому у хом'яків ПФК пригнічувала розвиток запалення низьких градацій, про що свідчило зниження рівня інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$  (в 1,4 разу) та ІЛ-6 (в 1,24 разу).

Усі три розділи власних досліджень Духніч Н. Ю., відповідно до поставлених науково-дослідних завдань, повністю розкривають всі важливі аспекти обраної теми досліджень та змістовно наповнюють їх.

**Розділ «Аналіз та узагальнення результатів»** викладено відповідно до послідовності завдань роботи і окремих розділів дослідження. Ознайомлення з цим розділом створює враження цілісності виконаної роботи, а її автор демонструє ґрунтовні знання з медицини і фармації, глибоко опрацювала джерела сучасної наукової літератури, грамотно

аналізує і описує одержані результати. Стиль викладу власних результатів досліджень чіткий, що дало можливість дисертанту систематизувати одержаний матеріал і зробити науково обґрунтовані висновки, які відповідають поставленій меті та завданням дисертаційної роботи.

Робота завершується 8 висновками, які логічно пов'язані з результатами, повністю віддзеркалюють фактичні дані та відповідають поставленим завданням дослідження.

Список використаних джерел оформлено за чинними вимогами щодо оформлення бібліографічних видань.

**Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових робіт, у тому числі 7 статей у наукових фахових виданнях, з них 3 – у науково метричних виданнях, що індексується у базі Scopus, та 7 тез доповідей. Опубліковані результати досліджень достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

Істотних недоліків у дисертаційній роботі не виявлено. Робота написана логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення. Висновки роботи логічно обґрунтовані результатами дослідження та чітко сформульовані.

У порядку наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповіла на такі запитання:

1. Обґрунтуйте, будь ласка, вибір референс-препарату «Кверцетину» при дослідженні антиексудативних властивостей полікомпонентної фармацевтичної композиції.
2. Поясніть, будь ласка, чим обумовлена ефективність впливу досліджуваної полікомпонентної фармацевтичної композиції на зниження виразності оксидативного стресу у тварин з експериментальним метаболічним синдромом.



## Висновок

Дисертаційна робота Духніч Надії Юріївни «Фармакологічне обґрунтування застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції для корекції метаболічного синдрому» є сучасним завершеним науковим дослідженням. Сформульовані в дисертації наукові положення та висновки науково обґрунтовані та повністю викладені в опублікованих працях. Дослідження виконано на достатній кількості спостережень і на відповідному методичному рівні з використанням сучасних методик, комплексне використання яких відповідає поставленим завданням і забезпечує достовірність отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій. У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

За актуальністю проблеми, новизною, об'ємом проведеного дослідження, теоретичним і практичним значенням, науковою новизною одержаних даних дисертаційна робота Духніч Надії Юріївни «Фармакологічне обґрунтування застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції для корекції метаболічного синдрому» відповідає вимогам Постанови КМ України № 44 «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження доктора філософії» від 12.01.2022 р., а дисертант заслуговує на присудження йому ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

## Офіційний опонент:

Доцент закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії  
з медичною ботанікою Тернопільського національного  
медичного університету імені І. Я. Горбачевського  
Міністерства охорони здоров'я України  
кандидат фармацевтичних наук,  
доцент



завіряю

заступник ректора з кадрових питань

Людмила СЛОБОДЯНЮК