

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора, завідувача кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету Єрмоленко Тамари Іванівни на дисертаційну роботу Сорокіної Марії Вікторівни за темою «Фармакологічне обґрунтування застосування сухого екстракту імбиру при цукровому діабеті 2 типу та метаболічному синдромі», яку подано до спеціалізованої Вченої ради Д. 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність обраної теми.

Пошук нових ефективних способів лікування цукрового діабету 2 типу є однією з найважливіших проблем світової медицини і охорони здоров'я. Поширеність цього захворювання пов'язана з впливом зовнішнього середовища, популяційних особливостями, концентрацією факторів ризику (надлишкова маса тіла, артеріальна гіпертензія, поширеність серцево-судинних захворювань, гіперліпідемія та ін.). Виникнення і розвиток цукрового діабету тягнуть за собою патологічні зміни в усіх фізіологічних системах. Досить великий обсяг знань в патофізіології діабету і наявність широкого спектра терапевтичних можливостей лікування не привели до поліпшення контролю над захворюваністю. Тому потреба в нових ефективних і безпечних цукрознижуючих лікарських засобах очевидна. У зв'язку з цим йде інтенсивний пошук як синтетичних так і рослинних секретогенів, що впливають на фізіологічні механізми вивільнення інсуліну.

Лікарські засоби рослинного походження займають важливе місце серед препаратів, що застосовуються для лікування ЦД 2 типу. Актуальність використання таких препаратів значно зросла в останні десятиліття. Дослідження останніх років показують, що своїми властивостями фітопрепарати зобов'язані оптимальному співвідношенню комплексу в них біологічно активних речовин, що мають еволюційно більшу спорідненість з організмом людини, ніж синтетичні засоби. Лікарські засоби рослинного походження, які надають терапевтичну та регуляторну дію найбільш повно відповідають сучасним вимогам, тому що мають високу ефективність, добре переносяться, з великим діапазоном фармакологічних властивостей, відсутністю побічних ефектів, що дозволяє використовувати їх для всіх вікових груп хворих на ЦД 2 типу тривалий час.

Одним з цікавих для вивчення із рослин є імбир лікарський – *Zingiber officinale* Roscoe, *Zingiberaceae* L., щодо спроможності нормалізувати глюкозний та ліпідний метаболізм, завдяки складовим компонентам. Тому докладне вивчення вже відомої рослини і впровадження в медичну практику

нових оригінальних фітопрепаратів на основі екстракту імбиру лікарського надасть змогу ефективно лікувати хворих.

Метою дисертаційного дослідження Сорокіної М.В. стало експериментальне обґрунтування доцільності застосування сухого екстракту імбиру лікарського (СЕІЛ) при ЦД 2 типу та метаболічному синдромі.

Приймаючи до уваги вищенаведене, обрану дисертантом тему дослідження слід вважати актуальною.

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

Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956), у яких автор є співвиконавцем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність
Обґрунтованість наукових положень і висновків дисертації Сорокіної М.В. ґрунтується на достатньому обсязі отриманих експериментальних результатів, їх всебічному аналізі. Для вивчення спектра фармакологічної активності в дисертації представлено результати ідентифікації та кількісного визначення вмісту гінгеролу в СЕІЛ. Так як саме, сполуки що містяться в імбиру лікарського 6-гінгерол і 6-шогаол виявляють фармакологічну активність. Дослідження виконані на сучасному науковому рівні з використанням адекватних експериментальних моделей та методів дослідження за достатньо інформативними показниками. Для вивчення фармакологічної активності СЕІЛ, автором адекватно підібрано препарати-порівняння за фармакологічною дією.

Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, оскільки аналіз отриманих результатів здійснювався параметричними та непараметричними методами статистики.

Наукові положення та висновки дисертації є обґрунтованими та узгодженими з метою та задачами дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

За даними літератури, біологічно активні речовини, що входять до складу імбиру лікарського мають протизапальну, болезаспокійливу дію, покращують жовчовиділення, знімають кишкові спазми. Виявляють противокашльову, гіпотензивну, протипухлинну активність.

Автором роботи вперше експериментально доведено протидіабетичні властивості СЕІЛ і особливості його дії за умов ЦД 2 типу та метаболічному синдромі.

Встановлено відсутність гіпоглікемічної дії СЕІЛ у нормоглікемічних тварин, що обумовлює переваги екстракту перед похідними сульфонілсечовини.

Експериментально визначена умовнотерапевтична доза СЕІЛ за антигіперглікемічною дією – 80 мг/кг, що не поступається препарату

порівняння – метформін та достовірно перевищує за активністю збір «Арфазетин».

Вперше доведено позитивний вплив екстракту щодо зменшення порушень розвитку толерантності до глюкози та його ефективність за умов метаболічного синдрому, що підтверджує зниження рівня базальної глікемії, рівня інсуліну, нормалізація ліпідного спектру, гальмуванням активності ПОЛ та покращенням стану АОС.

Гістологічно підтверджено панкреатропні властивості СЕІЛ на моделях ЦД 2 типу і метаболічного синдрому.

На моделі стрептозотоцинового ЦД 2 типу доповнено наукові дані про антидіабетичну активність СЕІЛ, який позитивно впливає на вуглеводний обмін, підвищує чутливість печінки та периферичних тканин до дії інсуліну.

Токсикологічними дослідженнями встановлено, що СЕІЛ належить до IV класу токсичності – малотоксичні речовини. СЕІЛ в дозі 80 мг/кг не чинить ульцерогенної дії на слизову оболонку шлунку, не впливає на секреторну функцію шлунку та моторно-евакуаторну діяльність ШКТ.

Встановлені дисертантом антигіперглікемічна, антиоксидантна, антиатерогенна дія СЕІЛ обумовлюють антидіабетичну дію екстракту, що може забезпечити профілактику розвитку ускладнень, впливаючи на ключові ланки патогенезу ЦД 2 типу.

Практичне значення отриманих результатів

На основі проведених досліджень і отриманих результатів автором обґрунтовано доцільність створення нового антидіабетичного засобу на основі СЕІЛ, як для монотерапії так й в комплексному застосуванні із цукрознижуючими засобами. За результатами досліджень видано інформаційний лист № 209 від 2018 р. «Антидіабетичні властивості сухого екстракту імбиру»

Результати роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр вищих медичних навчальних закладів

Основний зміст дисертації та його структура

Дисертація Сорокіної М.В. написана логічно, послідовно та складається з анотацій українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, викладених у 3-х розділах, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних літературних джерел, додатків.

Обсяг основного тексту викладено на 155 сторінках друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 22 таблицями, 20 рисунками. Перелік використаних джерел складає 326 найменувань, з них 125 кирилицею та 201 – латиницею. Отже, структура та обсяг роботи відповідають вимогам МОН України.

Анотація до дисертаційної роботи оформлена згідно з вимогами наказу №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій».

У **вступі** дисертантом чітко обґрунтовано актуальність вибраної теми, сформульовано мету і завдання, об'єкт та предмет дослідження, формулює зв'язок роботи з науковими темами, охарактеризовані наукова новизна і практична значимість одержаних результатів, зазначено особистий внесок здобувача виконаної дисертаційної роботи, публікації та де здійснена апробація результатів дослідження, структура та обсяг роботи.

В **огляді літератури** (розділ 1) розглянуто патогенетичні аспекти ЦД 2 типу та метаболічного синдрому та наведені критерії діагностики ЦД відповідно до стандартів ВООЗ, Американської діабетичної асоціації (ADA) та Міжнародної діабетичної федерації (IDF). Автор детально аналізує сучасні наукові дані, що стосуються головних причин виникнення ускладнень у хворих на дану патологію. Автором в роботі наведено сучасні підходи до фармакотерапії ЦД 2 типу, що полягає в підтримці оптимального балансу глюкози, захист β -клітин підшлункової залози від виснаження, запобігання розвитку макро- та мікросудинних ускладнень. Охарактеризовано класифікація, номенклатура сучасних засобів для лікування ЦД 2 типу та наведені механізми та ускладнення які розвиваються при їх тривалому застосуванні. Що характеризує автора дисертаційної роботи як достатньо обізнаного науковця в данні темі.

У зв'язку із зростанням інтересу медичної спільноти до лікарських засобів рослинного походження, спостерігається інтенсивне дослідження рослин, як потенційних антидіабетичних засобів, що використовуються для нормалізації рівня глюкози в крові та покращення вуглеводного та ліпідного метаболізму. Дисертантом наведено перелік офіцинальних фітопрепаратів, які використовуються як атидіабетичні засоби, і він дуже обмежений. Що сприяє подальшому вивченню фармакологічних властивостей лікарських рослин та створенню на їх основі ефективних лікарських засобів. Тому автором теоретично обґрунтовано доцільність фармакологічного вивчення та розробки лікарського засобу на основі імбиру лікарського, як перспективного засобу з антидіабетичною дією. Автором розглянуті фармакологічні властивості імбиру лікарського, які наведені в літературі, його хімічний склад та перспективність досліджень імбиру лікарського, який виявляє антиоксидантні, гіпоглікемічні, протизапальні властивості.

Все це відповідає темі дисертації та визначає актуальність та доцільність проведення досліджень.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» присвячено опису матеріалів та методів дослідження. Об'єктом, який вивчався був сухий екстракт імбиру лікарського, наводяться дані його хімічного складу, згідно з вимогами Європейської Фармакопеї кореневище імбиру стандартизують за вмістом гінгеролів і гінгердіонів (не менше 0,8%). Автором роботи наведено методи визначення відповідності складу, показники ідентифікації та кількісне визначення вмісту гінгеролу в СЕІЛ, яке було проведено на кафедрі

фармацевтичної хімії НФаУ. Дисертантом представлено алгоритм дослідження у вигляді схеми. Експериментальні дослідження проводились на 36 сирійських золотавих хом'яках, 352 білих щурах та 12 білих мишах. Є обґрунтування вибору референс-препаратів, які використовувались з підтвердженою ефективністю із наведенням доз та посиланням на літературні джерела. Це фітозбір «Арфазетин», атидіабетичний засіб з групи бігуанідів – метформін. Дисертантом розгорнуто представлено декілька моделей патології, які використовувались (метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, викликаний дексаметазоном та стрептозотоцину, що дозволяє відтворити головні патогенетичні ознаки ЦД 2 типу). У розділі детально описано сучасні фармакологічні, морфологічні, гістологічні, біохімічні, статистичні методи, Дисертантом було застосовано достатній набір адекватних і сучасних методів, щодо інтерпретації результатів, які дали можливість розкрити тему дисертації.

У розділах 3 та 4, Сорокіна Марія Вікторівна викладає результати власних досліджень.

У розділі 3 «Експериментальне дослідження гіпоглікемічної та антигіперглікемічної дії сухого екстракту імбиру лікарського» відповідно до поставлених завдань автором представлені результати гіпоглікемічної дії СЕІЛ при скринінговому дослідженні діапазону доз екстракту в 2 серіях експерименту, які показали відсутність гіпоглікемічної дії екстракту у нормоглікемічних щурів у діапазоні доз 10-150 мг/кг. Також визначено антигіперглікемічну дію екстракту та встановлено умовнотерапевтична доза 80 мг/кг. За вираженістю антигіперглікемічної дії СЕІЛ не поступається метформіну та перевищує в 1,3 рази активність збору «Арфазетин» за умов внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВОТТГ) і орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ). Цінність отриманих результатів доповнюється та підтверджується виразними антигіперглікемічними властивостями СЕІЛ на моделі інтолерантності до глюкози, викликаній дексаметазоном.

Розділ 4 «Дослідження атидіабетичних властивостей сухого екстракту імбиру лікарського»

Розділ присвячено поглибленому вивченню впливу СЕІЛ в дозі 80 мг/кг на метаболічні прояви інсулінорезистентності за умов експериментального метаболічного синдрому. Показано, що СЕІЛ в дозі 80 мг/кг виразніше ніж в дозі 50 мг/кг пригнічує гіперглікемію, знижує рівень інсуліну на 32,8 % на рівні метформіну. Підтверджено коригуючий вплив СЕІЛ щодо проявів інсулінорезистентності достовірно знижуючи індекс інсулінорезистентності на 46,5 %, що можливо обумовлено потужною фармакологічною дією фенольних сполук імбиру – гінгеролів та інших складових компонентів, які за даними літератури мають гіпоглікемічні, антиоксидантні та атидіабетичні властивості.

Також у цьому розділі представлено результати впливу СЕІЛ на показники ліпідного обміну, що проявлялось нормалізацією показників, що

вивчалися. Відбувалося зниження вільних жирних кислот, вплив екстракту щодо проявів атерогенної дисліпідемії, підвищуючи рівень антиатерогенної фракції.

В патогенезі ЦД важлива роль належить активації процесів вільнорадикального окислення, зокрема дисбалансу прооксидантів і антиоксидантної системи. Локальним проявом окисного стресу в області підшлункової залози є пошкодження β -клітин і зниження синтезу інсуліну тому автором наведено результати СЕІЛ на показники прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, які характеризують СЕІЛ, як засіб що ефективно усуває наслідки окиснювального стресу, спричиненого продуктами ліпопероксидації, не поступаючись при цьому препарату порівняння – збору «Арфазетин».

Морфологічними дослідженнями тканини підшлункової залози підтверджено ефективність СЕІЛ, який чинив протекторну дію на β -клітини підшлункової залози у 100 % тварин, запобігав дистрофічним та некробіотичним змінам островців підшлункової залози.

Виразні ефекти СЕІЛ, які проявляв при метаболічному синдромі спонукали автора до вивчення дії екстракту на розвиток ЦД 2 типу, індукованого дексаметазоном. Результати показують, що СЕІЛ чинить виражену антигіперглікемічну дію, зменшуючи прояви інсулінорезистентності, знижував рівень вільних жирних кислот, атерогенні ліпопротеїни, внаслідок корекції інсулінорезистентності, достовірно пригнічуючи інтенсивність процесів ПОЛ до рівня інтактних тварин. Гістологічно підтверджено спроможність СЕІЛ зменшувати діабетогенну дію дексаметазону.

Також автором вивчено вплив СЕІЛ на розвиток вторинної інсулінорезистентності, екстракт поступово знижував рівень базальної глікемії на рівні препарату порівняння метформіну. Екстракт гальмував розвиток інсулінорезистентності

Розділ 5 «Вивчення гострої токсичності сухого екстракту імбиру лікарського та впливу на функціональну активність шлунково-кишкового тракту» Визначення гострої токсичності нового засобу, як правило, є необхідним дослідженням безпеки засобу який вивчаються. Автором роботи встановлено, за класифікацією Н.С. Ного та L.H. Sterner СЕІЛ відноситься до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини) та не викликає стану гіпоглікемії.

Імбир лікарський містить складний набір фармакологічно активних речовин, серед яких – бета-каротин, капсаїцин, куркумін, кофеїнова кислота та інш., тому також представляє особливий інтерес дослідити вплив СЕІЛ на стан слизової оболонки шлунку та рухову активність шлунково-кишкового тракту. Автором доведено, що СЕІЛ не впливає на рухову активність шлунково-кишкового тракту та не виявляє ульцерогенної дії, що має важливе значення з точки зору безпеки пероральних лікарських засобів тривалої дії.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дисертант дає науково

грунтовний аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження у порівнянні з референс-препаратами. Логічно підбиває підсумок проведеної роботи, обґрунтовує висновки відповідно до поставлених задач дослідження, дисертація носить завершений характер.

Робота завершується 8 висновками, які викладені стисло, конкретно, відповідають поставленій меті та задачам дослідження.

Список літературних джерел оформлений згідно з вимогами і відображає широке опрацювання дисертантом даних наукової літератури.

Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, з них 4 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1– у виданні, що індексується у міжнародній наукометричній базі Index Copernicus 1 інформаційний лист про нововведення МОЗ України, 9 тез доповідей.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Дисертаційна робота та автореферат написані у науковому стилі. Оформлення автореферату та дисертації відповідає вимогам наказу МОН України №40 від 12.01.17 р. Автореферат цілком відповідає тексту дисертації.

В результаті проведеного дослідження виявлено значущі види фармакотерапевтичної дії, що забезпечують науково обґрунтований інтегративний підхід до ефективної і безпечної фітотерапії сахарного діабету. Запропоновано перспективні напрямки досліджень в частині вивчення біологічно активних речовин імбиру лікарського спрямованої дії для хворих на цукровий діабет.

Зауваження, що стосуються оформлення і змісту дисертації та автореферату

Робота має позитивну характеристику, але в тексті зустрічаються друкарські помилки стилістичного та орфографічного характеру, що не зменшують науково-практичного значення роботи та не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Сорокіної М.В.

Хотілося б почути точку зору дисертанта, щодо наступних питань:

1. Чому Ви вирішили вивчати СЕІЛ, як засіб для лікування захворювань з гіперглікемічним синдромом.
2. Як Ви вважаєте, які БАР, що входять до складу СЕІЛ сприяють зниженню гіперглікемії.
3. Які механізми прискорення утилізації глюкози під дією СЕІЛ.
4. На багатьох моделях активність антидіабетичної дії СЕІЛ виражена на рівні референс-препарату «Арфазетин». То які перспективи використання СЕІЛ в медичній практиці.
5. Ви будете пропонувати використання СЕІЛ для лікування ЦД 2 типу, як монотерапію або в комплексі з іншими гіпоглікемічними засобами.
6. Які Ви пропонуєте показання до застосування СЕІЛ.

Відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України

Дисертаційна робота Сорокіної Марії Вікторівни за темою «Фармакологічне обґрунтування застосування сухого екстракту імбиру при цукровому діабеті 2 типу та метаболічному синдромі», є завершеною науково-дослідною роботою, що робить суттєвий внесок у вирішення науково-практичної задачі – удосконалення фармакотерапії цукрового діабету 2 типу.

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, методичним рівнем робота Сорокіної М. В. на тему «Фармакологічне обґрунтування застосування сухого екстракту імбиру при цукровому діабеті 2 типу та метаболічному синдромі», відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою КМ України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури
Харківського національного медичного університету МОЗ України
доктор фармацевтичних наук,
професор

Т.І. Єрмоленко

