ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України Зайченко Ганни Володимирівни на дисертаційну роботу Сорокіної Марії Вікторівни за темою «Фармакологічне обґрунтування застосування сухого екстракту імбиру при цукровому діабеті 2 типу та метаболічному синдромі», подану 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.

Цукровий діабет у всіх його формах – це проблема глобального рівня, яка стає тяжким людським та соціально-економічним тягарем для будь-якої країни світу, незалежно від рівня її економічного розвитку та доходів населення. Кінець XX і початок XXI ст. ознаменувалися значним поширенням цукрового діабету. Зростання захворюваності дає змогу говорити про епідемію цукрового діабету. При цьому на діабет 2 типу припадає 90 % всіх випадків діабету в світі. Прогнозується, що до 2030 року кількість хворих на діабет збільшиться до 552 млн (9,9 % або 1 хворий на цукровий діабет на 10 здорових дорослих), а до 2035 – до 592 млн (10,1 %). Більш того, за даними Міжнародної федерації діабету, у світі мешкає до 183 млн. осіб із недіагностованим цукровим діабетом, що становить 50 % від діагностованих випадків. Якщо підсумувати кількість пацієнтів з цією патологією і порушенням толерантності до глюкози, то практично у кожного з 10–12 жителів планети відзначають порушення функції підшлункової залози. Існує так зване «правило половини», яке говорить про те, що із всіх осіб, хворих на діабет, діагноз встановлений тільки у 50 %. З тих, у кого діагноз встановлений, лікування отримують 50 %, з них тільки 50 % намагаються досягти цільових показників лікування і тільки 50 % дійсно домоглися бажаного результату лікування. Отже, із всіх хворих на цукровий діабет тільки 6% пацієнтів мають бажаний результат лікування, що

обумовлює велику кількість ускладнень діабету, випадків непрацездатності та смертності. Щорічно в світі реєструється 3 млн. смертей, обумовлених цукровим діабетом, тобто кожні 10 секунд помирає 1 хворий на цукровий діабет.

Епідемія цукрового діабету не обійшла й Україну. За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров`я України, на 1 січня 2017 року в країні зареєстровано 1227929 хворих на цукровий діабет (дані надані без урахування статистики АР Крим та окупованих територій Донецької та Луганської областей).

Незважаючи на наявність у боротьбі з цим захворюванням ефективних лікарських препаратів, сучасних технологій, нових освітніх та профілактичних методик, людство рік за роком «програє» боротьбу з цукровим діабетом, що призводить до інвалідизації у зв'язку з його ускладненнями, зменшенням тривалості і якості життя пацієнтів, втратою працездатності та передчасною смертністю.

Доведено, що на момент встановлення діагнозу за умов наявності виражених клінічних симптомів, у хворих на цукровий діабет вже реєструються судинні та інші патологічні зміни у тканинах та органах, провідна роль у розвитку яких належить гіперглікемії. Профілактика пізніх ускладнень у хворих на цукровий діабет залежить від ранньої діагностики захворювання та суворої компенсації вуглеводного обміну. Слід відмітити, що цукровий діабет 2 типу в 85-90 % випадків розвивається на тлі метаболічного синдрому. Разом з тим, на даний час відсутні дослідження щодо розповсюдженості серед населення України метаболічного синдрому та його окремих складових, визначення зв'язку останніх з розвитком мікро- та макросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Швидке зростання кількості хворих на метаболічний синдром і цукровий діабет 2 типу у світі стимулює науковців до пошуку нових лікарських засобів з полівалентним механізмом дії та сприятливим профілем безпеки, враховуючи тривалий, іноді пожиттєвий курс лікування.

Отримані незаперечні дані про те, що ЦД 2 типу є незалежним фактором збільшення серцево-судинних ускладнень та натепер розглядається як еквівалент наявності у пацієнта клінічно виразного серцево-судинного захворювання. Отже, сучасна парадигма лікування ЦД 2 типу передбачає не тільки досягнення цільового рівня глікемії, але й вплив на інші фактори ризику, зокрема, на попередження серцево-судинних ускладнень (ССУ), формування надмірної маси тіла, нефропатії, ретинопатії та ін. Нажаль, серед проти діабетичних лікарських засобів тільки гліфлозини виявили здатність до ефективної ефективної превенції ССУ.

Перспективним напрямком є створення лікарських засобів на основі лікарських рослин, застосування яких у терапії метаболічного синдрому і цукрового діабету має багатовіковий емпіричний досвід народної медицини і на сучасному етапі доповнюється все новими даними науки про механізми їх дії. Результати багатьох експериментальних досліджень свідчать про можливість і доцільність використання фітопрепаратів у комплексній терапії такого мультифакторного та поліпатогенного захворювання як метаболічний синдром і цукровий діабет 2 типу.

Багатогранний спектр фармакологічних властивостей імбиру лікарського зумовлений хімічним складом його кореневища та екстрактів із нього. Дотепер доведена його виражена антиоксидантна, антимікробна, протизапальна, сечогінна, відхаркувальна, бронхолітична, нейропротекторна, противиразкова та протипухлинна дія. Наявність у імбиру лікарського багатосторонньої метаболічної, регуляторної, поліорганної фармакологічної дії дозволяє припустити антидіабетичні властивості та терапевтичну ефективність сухого екстракту кореневища імбиру при цукровому діабеті 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 є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0114U000956), у якій автор є співвиконавцем.

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

Обґрунтованість наукових положень і висновків дисертації ґрунтується на достатньому обсязі отриманих експериментальних результатів, їх всебічному аналізі. Дослідження сухого екстракту імбиру лікарського виконані на сучасному науковому рівні з використанням адекватних експериментальних моделей та методів дослідження за достатньо інформативними показниками. Для вивчення кожної фармакологічної активності сухого екстракту імбиру лікарського автором адекватно підібрані препарати-порівняння.

Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, оскільки базується на параметричних і непараметричних методах статистики.

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

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше експериментально доведено наявність протидіабетичних властивостей сухого екстракту імбиру лікарського, отриманого із кореневищ, і показано особливості його фармакологічної дії за умов ЦД 2 типу та метаболічного синдрому.

Встановлено, що сухий екстракт імбиру лікарського в широкому діапазоні доз не викликає гіпоглікемії у нормоглікемічних тварин. За умов фармакологічного скринінгу експериментально визначена умовнотерапевтична доза сухого екстракту імбиру лікарського за антигіперглікемічною дією. Встановлено позитивний вплив сухого екстракту

імбиру лікарського в умовнотерапевтичній дозі щодо зменшення порушень розвитку толерантності до глюкози на моделі первинної інсулінорезистентності на рівні метформіну.

Отримано нові дані про ефективність сухого екстракту імбиру лікарського за умов метаболічного синдрому та дексаметазон-індукованого цукрового діабету 2 типу, що підтверджується нормалізацією глюкозного гомеостазу, ліпідного профілю, гальмуванням активності перекисного окиснення ліпідів та покращенням стану антиоксидантної системи. За впливом на більшість показників сухий екстракт імбиру лікарського достовірно перевищував активність препарату порівняння рослинного походження – збір «Арфазетин» та наближався до активності синтетичного гіпоглікемічного засобу метформіну.

На експериментальних моделях метаболічного синдрому та дексаметазон-індукованого цукрового діабету 2 типу за допомогою гістологічних досліджень виявлено, що сухий екстракт імбиру лікарського проявляє панкреатопротекторні властивості, відновлюючи морфоструктуру інсулоцитів, пошкоджених діабетогенними засобами.

Доповнено наукові дані про антидіабетичну активність сухого екстракту імбиру лікарського на моделі цукрового діабету 2 типу, викликаного введенням стрептозотоцину і встановлено виразний позитивний вплив на вуглеводний обмін, інсулінорезистентність і рівень глікоген у печінці. За впливом на досліджувані показники сухий екстракт імбиру лікарського перевищував активність збору «Арфазетин» та не поступався ефективності метформіну.

Доведено, що сухий екстракт імбиру лікарського є малотоксичною речовиною, за умов однократного введення в умовнотерапевтичній дозі не чинить ульцерогенної дії на слизову оболонку шлунка, не впливає на секреторну функцію шлунка та моторно-евакуаторну діяльність шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, автором науково обґрунтовані антигіперглікемічна,

антиоксидантна, антиатерогенна дія сухого екстракту імбиру лікарського, що обумовлює його комплексну антидіабетичну дію та може забезпечити профілактику мікро- та макросудинних ускладнень, впливаючи на ключові ланки патогенезу цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому.

Практичне значення отриманих результатів.

На основі проведених досліджень і отриманих результатів автором підтверджено практичну значимість роботи та видано інформаційний лист № 209 від 2018 р. Результати експериментально обґрунтовують доцільність створення нового антидіабетичного лікарського засобу на основі сухого екстракту імбиру лікарського для профілактики та фармакокорекції інсулінорезистентних станів та цукрового діабету 2 типу.

Результати роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр вищих навчальних закладів фармакологічного та медичного напрямку.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Результати роботи Сорокіної М.В. є цілком переконливими, їх достовірність не викликає сумніву. Отримані результати, розроблені на їх основі наукові положення і висновки є обґрунтованими, базуються на адекватних методологічних підходах при вирішенні визначених завдань, на достатній кількості експериментального матеріалу, а також на результатах статистичної обробки даних.

Основу роботи складають результати експериментальних досліджень, проведених на адекватних моделях, в ході яких використовували високоінформативні методи дослідження.

Автор проаналізував отримані результати експериментів, співставив їх з даними літератури, провів статистичну обробку матеріалу. Все це дозволило належним чином обґрунтувати наукові положення, висновки, які сформульовані в дисертації.

Основний зміст дисертації та його структура.

Дисертація Сорокіної М.В. написана логічно, послідовно та складається з анотацій українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, викладених у 3-ох розділах, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, додатків. Обсяг основного тексту викладено на 155 сторінках друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 22 таблицями та 21 рисунком. Перелік використаних джерел складає 326 найменувань, з них 125 кирилицею, 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 дисертації»

У вступі чітко обґрунтовано актуальність теми, сформульовані мета і завдання дослідження, сформульовано зв'язок роботи з науковою темою, охарактеризовані 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 автор детально аналізує наукові дані щодо етіології та патогенезу метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу, сучасну номенклатуру та класифікацію антидіабетичних засобів.

Огляд літератури складається з 3 підрозділів: 1.1 Патогенетичні аспекти цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому; 1.2 Сучасні підходи до фармакотерапії цукрового діабету 2 типу. Принципи фітотерапії; 1.3 Теоретичне обґрунтування доцільності розробки лікарського засобу на основі екстракту імбиру лікарського як перспективного антидіабетичного препарату.

У першому підрозділі надана характеристика таких ключових патогенетичних механізмів цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому як інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози,

дисфункція β-клітин підшлункової залози, гіперглікемія та глюкозотоксичність, оксидативний стрес. Детально розглянуто зв'язок головних механізмів розвитку інсулінорезистентності та пізніх ускладнень не лише цукрового діабету 2 типу, а й метаболічного синдрому, при якому прискорено відбувається формування таких нозологічних форм як ішемічна хвороба серця, цукрового діабету 2 типу з розвитком супутніх кардіоваскулярних ускладнень. Автором наведені головні критерії діагностики цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому згідно стандартів ВООЗ, Американської діабетичної асоціації (ADA) та JDF.

У другому підрозділі огляду літератури визначено важливість спрямування сучасної фармакотерапії на підтримання оптимального балансу глюкози, захист β-клітин підшлункової залози від виснаження, запобігання розвитку макро- і мікросудинних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу, надана характеристика лікарських препаратів їх передбачувані та реальні побічні ефекти. Дисертантом наведено дані щодо антидіабетичних властивостей рослин, їх широкий спектр позитивного впливу на організм, що особливо важливо для хворих на цукровий діабет 2 типу, та обмеженість в Україні офіцинальних фітопрепаратів, які можна застосовувати при лікуванні проявів метаболічного синдрому та цукровому діабеті 2 типу.

В третьому підрозділі огляду літератури наведено дані щодо фармакологічних властивостей імбиру, показано відсутність стандартизованих антидіабетичних лікарських засобів на основі імбиру як в Україні, так і за кордоном. Логічно виконаний аналіз літературних джерел доводить перспективність та доцільність проведення експериментальних досліджень у цьому напрямку.

Все це, по-перше, відповідає темі дисертації, а, по-друге, визначає актуальність та доцільність проведення даних досліджень.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» представлено опис матеріалів та методів дослідження. Експерименти виконано на 400 тваринах: 36 сирійських золотавих хом'яках-самцях масою 60-80 г, 352 білих

нелінійних щурах масою 150-220 г та 12 білих нелінійних мишах масою 18-20 г різної статі отриманих з розплідника віварію ЦНДЛ НФаУ. Наведена характеристика сухого екстракту кореневищ імбиру лікарського, ідентифікація біологічно активних речовин та кількісне визначення вмісту гінгеролів в екстракті. У якості референт препаратів використовувались фітозбор «Арфазетин» та антидіабетичний засіб з групи бігуанідів – метформін. Дисертантом використовувалися декілька моделей патології: модель порушеної толерантності до глюкози у 3-х місячних щурів, викликаної дексаметазоном; модель метаболічного синдрому, який викликали утриманням тварин на гіперкалорійній дієті; модель дексаметазонового цукрового діабету 2 типу на 18-місячних щурах та модель стрептозотоцин-нікотинамід-індукованого цукрового діабету 2 типу. Дисертантом представлено алгоритм дослідження у вигляді схеми. У розділі наведені сучасні фармакологічні, біохімічні, імуноферментні, гістологічні, токсикологічні, математичні та статистичні методи, забезпечуючи комплексність вивчення сухого екстракту імбиру лікарського. Дисертантом було застосовано достатній набір адекватних і сучасних методів, які дали можливість розкрити тему дисертації.

3 розділ «Експериментальне дослідження гіпоглікемічної та антигіперглікемічної дії сухого екстракту імбиру лікарського» присвячений скринінговому дослідженню гіпоглікемічних та антигіперглікемічних властивостей сухого екстракту імбиру. До скринінгу було включено достатній діапазон доз, що дозволило встановити відсутність гіпоглікемічної дії та виявити антигіперглікемічну активність досліджуваного екстракту за умови перорального та внутрішньоочеревинного навантаження глюкозою. При проведенні тестів толерантності до глюкози встановлена умовнотерапевтична доза сухого екстракту імбиру лікарського, яка спричиняє виражений антигіперглікемічний ефект на рівні препарату порівняння метформіну та перевершує активність збору «Арфазетин». На моделі інтолерантності до глюкози у щурів, викликаної дексаметазоном,

автором підтверджено виразні антигіперглікемічні властивості сухого екстракту імбиру лікарського, що дозволило зробити висновок про доцільність проведення подальших досліджень щодо вивчення його антидіабетичних властивостей.

У розділі 4 «Дослідження антидіабетичних властивостей сухого екстракту імбиру лікарського» висвітлені результати власних експериментальних досліджень антидіабетичної дії сухого екстракту імбиру з доведенням активності нового засобу на моделях ЦД 2 типу та метаболічного синдрому.

На моделі метаболічного синдрому у сирійських золотавих хом'ячків, викликаного гіперкалорійною високофруктозною дієтою та за умови ЦД 2 типу, викликаного дексаметазоном, встановлено виражені антигіперглікемічні, гіполіпідемічні, антиатерогенні та антиоксидантні властивості сухого екстракту імбиру. Порівняння ефективності сухого екстракту імбиру, метформіну та збору «Арфазетин» показало достовірні переваги засобу на основі імбиру за впливом як на показники вуглеводного і ліпідного обміну, процеси ПОЛ/АОС, так і на морфологічний стан підшлункової залози. Сухий екстракт імбиру чинив протекторний вплив на β-клітини панкреатичних острівців, що проявляється відновленням кількості, відсоткової частки дрібних острівців та їх площі та чіткою тенденцією до відновлення частки середніх панкреатичних острівців. Сухий екстракт імбиру повністю усуває морфологічні прояви деструктивно-дистрофічних процесів панкреатичних β-клітин у тварин з експериментальним метаболічним синдромом.

На моделі стрептозотоцин-нікотинамід-індукованого ЦД 2 типу підтверджено виражені антигіперглікемічні властивості сухого екстракту імбиру. Зіставлення отриманих результатів дозволило автору зробити висновок про те, що механізм антидіабетичної дії сухого екстракту імбиру обумовлений антигіперглікемічними, антиоксидантними, гіполіпідемічними

властивостями. Відзначено також переваги екстракту імбиру перед збором «Арфазетин» та співставність його дії з метформіном.

У розділі 5 «Вивчення гострої токсичності сухого екстракту імбиру лікарського та впливу на функціональну активність шлунково-кишкового тракту» автор представив результати досліджень деяких токсичних властивостей досліджуваного екстракту. За показником гострої токсичності сухий екстракт імбиру при однократному внутрішньо шлунковому уведенні належить до IV класу токсичності - «малотоксичні речовини».

При доклінічному вивченні нових пероральних лікарських засобів особлива увага приділяється дослідженню його місцевоподразнювальних властивостей щодо слизової оболонки шлунка. Дисертант навів дані літератури та результати власного дослідження, які показали сухий екстракт імбиру в умовнотерапевтичній дозі 80 мг/кг при одноразовому введенні не чинить місцевоподразнюючої дії і не викликає утворення виразок на поверхні СОШ, не впливає на секреторну функцію шлунка та моторно-евакуаторну активність ШКТ, що свідчить про можливість його безпечного застосування.

Окремо подається узагальнення та всебічний аналіз результатів, авторська інтерпретація та науково обґрунтоване обговорення фактів і виявлених закономірностей. Ознайомлення з наведеними у розділі відомостями, дозволяє скласти уявлення про науково-практичну сутність дисертаційної роботи. Автор вміло узагальнює результати власних досліджень із залученням літературних даних. Проводить аналіз отриманих результатів у порівнянні з референс-препаратами.

Загальні висновки відповідають меті та поставленим задачам дослідження, тобто дисертаційна робота носить завершений характер.

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

Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт, з них 4 статті у профільних наукових журналах, рекомендованих МОН України , 1 стаття у виданні, що індексується у міжнародній наукометричній базі Index Copernicus, 1 інформаційний лист 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 відповідає тексту дисертації.

Зауваження, що стосуються оформлення і змісту дисертації та автореферату.

Разом з загальною позитивною оцінкою роботи слід відмітити деякі зауваження та пропозиції:

1. Необхідно уніфікувати назви лінії тварин (золотаві або сирійські хом'ячки), написання лікарських препаратів (з великої або малої букви), доповнити перелік скорочень.
2. Скоротити описання морфологічної оцінки ефективності тест-зразків, текст описання надавати у минулому часі, те саме стосується розділу 6.
3. При дослідженні антидіабетичної активності СЕІЛ можна було б використовувати лише умовнотерапевтичну дозу (80 мг/кг) та не проводити експерименти в дозі 50 мг/кг.
4. Оцінку ефективності нового фітозасобу було доцільно доповнити даними щодо до стану серцево-судинної системи.

Проте, вказані зауваження та пропозиції не мають принципового характеру, не зменшують науково-практичного значення роботи та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи Сорокіної М.В.

Крім того, хотілось би почути думку дисертанта на запитання, що виникли у процесі рецензування:

1. Що таке функціональний індекс острівців підшлункової залози, яке він має значення для оцінки розвитку патології та ефективності лікування ЦД 2 типу?
2. Чому при дослідах, що наведені у розділі 5 не використовували препарат порівняння метформін, як у попередніх дослідженнях?
3. Які переваги має новий фітозасіб на основі СЕШЛ для лікування ЦД та метаболічного синдрому, які можуть бути рекомендації щодо персоніфікації лікування пацієнтів з зазначеними захворюваннями та використанням нового фітозасобу?

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 науковою роботою, яка присвячена вирішенню актуального наукового завдання, що полягає в експериментальному обґрунтуванні доцільності використання нового антидіабетичного засобу у лікуванні та профілактиці цукрового діабету 2 типу та інсулінорезистентних станів.

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, методичним рівнем робота Сорокіної М.В. «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
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
доктор медичних наук,
професор Г.В. Зайченко