

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, професора кафедри фармакології та фармакотерапії
Національного фармацевтичного університету, доктора медичних наук,
професора Деримедвідь Людмили Віталіївни
на дисертаційну роботу Матара Мазена Фаеза на тему «Дослідження
антидіабетичної дії екстрактів мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi*) з
додаванням амінокислот», представлену до офіційного захисту в
спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.062 в Національному фармацевтичному
університеті на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань
«Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертації

Цукровий діабет 2 типу є однією з найсерйозніших медико-соціальних проблем нашого часу, що належать до пріоритетних напрямків національних систем охорони здоров'я практично всіх країн світу. У структурі ендокринних захворювань цукровий діабет 2 типу безперечно займає лідируючу позицію. За даними ВООЗ нині у всьому світі на цукровий діабет хворіють біля 422 мільйонів, кількість яких подвоюється кожні 12-15 років. Проте фактична поширеність цукрового діабету 2 типу у 3-4 рази перевищує дані офіційної статистики. Резистентність до інсуліну відіграє ключову роль у розвитку цукрового діабету 2 типу, а також передує нефізіологічному підвищенню рівня глюкози в плазмі, що є основним клінічним симптомом цукрового діабету 2 типу. У переддіабетичному стані рівень інсуліну зростає, щоб задовольнити нормальну потребу в інсуліні, що призводить до хронічної гіперінсулінемії, спричиненої гіперглікемією недостатності β -клітин і, зрештою, до цукрового діабету. Оскільки цукровий діабет 2 типу є багатофакторним захворюванням, тому збалансована модуляція кількох мішеней терапії може забезпечити чудовий терапевтичний ефект і мінімізацію побічних ефектів. Хоча сучасні гіпоглікемічні засоби препарати забезпечують дієву регуляцію рівня глюкози в крові, але з часом деякі

пацієнти з цукровим діабетом 2 типу втрачають реакцію на звичайні протидіабетичні препарати. Крім того, деякі побічні ефекти можуть перешкоджати їх здатності полегшувати симптоми цукрового діабету 2 типу, такі як важка гіпоглікемія, лактоацидоз, ідіосинкразія, ураження клітин печінки, постійний неврологічний дефіцит, дискомфорт у травній системі, головний біль, запаморочення та інші.

Фітотерапія вже давно є джерелом лікарських засобів, і протягом багатьох років було багато спроб використовувати лікарські трави для лікування цукрового діабету 2 типу. Крім того, кількість наукових публікацій щодо фітотерапії та профілактики цукрового діабету 2 типу постійно зростає. Вивчаються можливі механізми дії комплексних субстанцій та окремих сполук рослинного походження при цукровому діабеті, таких як інгібування α -глюкозидази та α -амілази, вплив на захоплення глюкози та транспортери глюкози, посилення секреції інсуліну та проліферації β -клітин підшлункової залози, та антиоксидантна активність.

Надзвичайно важливо розробити нові лікарські засоби, які можуть впливати на більш ніж один метаболічний шлях і саме фітопрепарати завдяки своєму складу повністю відповідають цієї цілі. Екстракти або окремі сполуки деяких рослин можуть діяти на різних рівнях, наприклад, зупиняти надходження глюкози з кишечника, підвищувати вироблення інсуліну з підшлункової залози, покращувати поглинання глюкози жировими та м'язовими тканинами або зупиняти виробництво глюкози гепатоцитами.

Таким чином, враховуючи все вищевикладене, а також широкий спектр фармакологічної активності лікарських рослинних засобів, завдяки наявності біологічно активних речовин, актуальним є пошук та вивчення нових антидіабетичних засобів на основі рослинної сировини.

На кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету розроблено нові сухі екстракти мучниці звичайної листя з додаванням амінокислот, які і були матеріалом для дослідження.

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

Дисертаційна робота виконана у межах запланованої науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956).

Наукова новизна одержаних результатів.

У роботі вперше обґрунтована та експериментально доведена доцільність використання сухих екстрактів мучниці звичайної листя з додаванням амінокислот для створення нових ефективних та безпечних засобів для корекції інсулінорезистентності та в комплексній терапії цукрового діабету 2 типу. На підставі скринінгових досліджень вперше встановлені модифіковані екстракти мучниці звичайної листя, які виявили найбільшу гіпоглікемічну активність, а саме з додаванням аргініну та цистеїну.

Вперше доведено, що досліджувані екстракти за умов експериментальної інсулінорезистентності, здатні зменшувати рівень базової глікемії, як і постпрандіальної глікемії в оральному тесті толерантності до глюкози, виявили гіполіпідемічну активність, гепатопротекторну та панкреопротекторну дію, в тому числі за рахунок здатності до корекції оксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах печінки та підшлункової залози. Уперше виконано порівняльну характеристику гіпоглікемічного ефекту, гіполіпідемічної активності, гепатопротекторної та панкреопротекторної дії екстрактів мучниці звичайної листя з додаванням аргініну та цистеїну за умов експериментальної інсулінорезистентності.

З'ясовано, що на моделях інсулінорезистентності у тварин за своєю ефективністю досліджувані екстракти достовірно не поступаються захисному впливу референтних препаратів – збору «Арфазетин» та метформіну, або перевершують дію збору «Арфазетин».

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані результати дослідження нових сухих екстрактів мучниці звичайної листя з додаванням амінокислот вказують на перспективу створення антигіперглікемічних засобів для комплексної терапії цукрового діабету 2 типу з гепатопротекторними, панкреопротекторними та антиоксидантними властивостями.

Найбільш цікаві та актуальні результати роботи впроваджено в науково-педагогічний процес на ряді кафедр вищих медичних закладів України та у науковій діяльності Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України.

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

Представлена робота характеризується достатнім методичним рівнем із використанням сучасних, адекватних та коректних методів. Використані в роботі інформативні фармакологічні, біохімічні та гістологічні методи дослідження відповідають поставленим задачам, вирішення яких дозволяє досягти мети даного дисертаційного дослідження.

Наукові припущення та висновки, які викладені в процесі обговорення експериментальних результатів в дисертаційній роботі базуються на достатній кількості експериментальних досліджень та логічно витікають з отриманих результатів. Загальні висновки чітко викладені та повністю розкривають зміст дисертаційної роботи.

Таким чином, наукові положення, висновки, наведені результати є об'єктивними та науково обґрунтованими.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукова праця. Серед них 7 статей, з яких – 2 статті у виданнях, що індексуються базою даних Scopus, 1 стаття, в науковому періодичному виданні ЄС, та 4 статті у наукових

фахових виданнях України. Одержано 2 патенти України на винахід та 2 патенти України на корисну модель.

Матеріали фрагментів дисертаційної роботи також опубліковано в 10 тезах доповідей. Опубліковані роботи повно відповідають основним результатам досліджень.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків. Обсяг, структура і послідовність викладення теоретичного та експериментального матеріалу є традиційними для робіт такого профілю та відповідають встановленим вимогам.

Дисертація викладена українською мовою на 176 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділам власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Робота ілюстрована 18 таблицями та 23 рисунками.

Список використаних джерел містить 191 найменування, з них 17 кирилицею та 174 латиницею. Співвідношення та обсяг окремих частин роботи відповідають рекомендаціям ДАК України.

Вступ до роботи написано лаконічно із залученням основних посилань на узагальнюючі літературні джерела. Він є достатнім як з позиції актуальності обраної теми, так і сформульованої мети та завдань дослідження. У вступі охарактеризовано наукову новизну дослідження та її науково-практичну цінність. Наведено дані щодо публікацій та апробації основних результатів дослідження.

Перший розділ роботи **огляд літератури** «Сучасний погляд на патогенез цукрового діабету 2 типу та перспективи його фармакокорекції препаратами рослинного походження », який складається з 3 підрозділів та в якій автор знайомить читачів із молекулярними механізмами патогенезу цукрового діабету 2 типу та стратегії сучасної терапії, зокрема, ролі

фітотерапії в профілактиці та комплексному лікуванні цукрового діабету 2 типу.

Автором визначено актуальність проблеми створення нових засобів рослинного походження для профілактики та лікування діабету 2 типу.

Другий розділ «**Матеріали та методи досліджень**» детально розкриває етапи експериментальної роботи: скринінгові дослідження та дослідження токсичності екстрактів мучниці звичайної листя без та з додаванням амінокислот та поглиблені дослідження відібраних екстрактів. Наведено схему експерименту, групи піддослідних тварин, обґрунтовано вибір моделей інсулінорезистентності. Наведено перелік методик, за якими проводилися дослідження.

Комісією з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол № 1 від 02.10.2019 р.) порушень етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено. В цілому, матеріали, які викладені дисертантом у другому розділі, характеризуються відповідним методичним підходом для виконання дисертаційної роботи.

Викладення власних результатів зроблено згідно загальної мети та поставлених завдань.

Розділ 3 власних досліджень складається з 3 підрозділів, присвячений результатам та обговоренню перших етапів експериментальних досліджень за результатами яких відібрано найбільш перспективні субстанції для подальшого дослідження.

Розділ 4 дисертації, який складається з 6 підрозділів, присвячений вивченню гіпоглікемічної активності досліджуваних екстрактів за умов експериментальної інсулінорезистентності, а також їхньої антиоксидантної, гіполіпідемічної та гепатопротекторної активності, що може охарактеризувати імовірні механізми дії таких багатокomпонентних субстанцій.

Розділ 5 дисертації складається з 7 підрозділів. Наведено результати вивчення панкреопротекторної активності, що включало в себе гістологічні

дослідження та вивчення антиоксидантно-прооксидантного стану підшлункової залози за умов експериментальної інсулінорезистентності.

У розділі «**Аналіз та узагальнення результатів**» оцінюються одержані експериментальні результати у контексті вирішення поставлених завдань. У розділі аналізується ефективність досліджуваних екстрактів як засобів з гіпоглікемічною активністю.

Висновки узагальнюють результати досліджень, є обґрунтованими та відображають основні напрями роботи. Вони викладені послідовно, що свідчить про відповідні досягнення при розв'язанні поставлених завдань та мети роботи.

Висновків 8, вони відповідають завданням дослідження, ґрунтуються на результатах власних досліджень, написані лаконічно і коректно.

Список використаних джерел складено згідно існуючих вимог, із дотриманням діючих правил щодо бібліографічних посилань і містить 191 найменування, з них 17 кирилицею та 174 латиницею.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

Дисертаційну роботу Матара М.Ф. у цілому оцінюю позитивно та відмічаю її актуальність та практичну значущість. Принципових зауважень до змісту немає, однак, при розгляді дисертаційної роботи виникли деякі зауваження та рекомендації:

1. Ви вказуєте, що виміряли активність СОД, але за методикою це більш СОД-подібна активність.
2. Було б доцільно провести кореляційний аналіз між змінами біохімічних показників та даними гістологічних досліджень.
3. Традиційно препарати мучниці звичайної застосовують при запальних захворюваннях нирок, сечового міхура і сечовивідних шляхів. За умов цукрового діабету досить часто виникає діабетична нефропатія. Проте в роботі не має даних щодо впливу екстрактів на стан нирок за умов дексаметазон-

індукованої ІР та інсулінорезистентності, яка індукована високофруктозною дієтою.

4. Дисертація містить деякі граматичні помилки та невдалі вирази.

У процесі рецензування виникли такі **запитання для дискусії**:

1. Чому було вибрано самі моделі дексаметазон-індукованої ІР та модель інсулінорезистентності, яка індукована високофруктозною дієтою, а не більш класичні – стрептозотоцинова модель та інші?

2. Які основні відмінності у антидіабетичних та антиоксидантних ефектах ПЕарг та ПЕцис, за умов ваших експериментальних досліджень, і чим вони обумовлені?

3. Ожиріння, спричинене дієтою, та резистентність до інсуліну тісно пов'язані з неалкогольною жировою хворобою печінки. В ваших дослідженнях виявлено гепато- та мембранопротекторні властивості досліджуваних екстрактів мучниці звичайної. Чи є відмінності у реалізації цих ефектів між ПЕарг та ПЕцис, і чи було встановлено зміни у масі тварин, яким вводили ПЕарг та ПЕцис за умов інсулінорезистентності, яка індукована високофруктозною дієтою.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

З усього вищевикладеного можна зробити **висновок** про те, що дисертаційна робота «Дослідження антидіабетичної дії екстрактів мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi*) з додаванням амінокислот» є закінченою науковою працею, в якій досягнута мета та вирішені задачі дослідження, і 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, а її автор Матар Мазен Фаез заслуговує на присудження доктора філософії з галузі

знань, «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри фармакології та фармакотерапії
Національного фармацевтичного університету,
доктор медичних наук, професор

Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

Підпис професора ЗВО Деримедвідь Л.В. затверджую:
Провідний фахівець
з питань кадрової роботи НФаУ



Віра ДВЕРНИЦЬКА