

РЕЦЕНЗІЯ

професора кафедри фармакології та клінічної фармації
Національного фармацевтичного університету, доктора медичних наук, професора
Деримедвідь Людмили Віталіївни
на дисертаційну роботу **Анісімової Марії Сергіївни**
**«Експериментальне обґрунтування застосування фітокомпозиції на основі
сухого екстракту з листя журавлини для лікування метаболічного
синдрому цукрового діабету 2 типу»**, подану до захисту у спеціалізовану
вчену раду PhD 8386 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 теми.

На сьогоднішній день проблема порушень вуглеводного обміну є досить актуальною для медицини багатьох країн світу. За даними статистики близько 20-30% дорослого європейського населення працездатного віку мають метаболічний синдром (МС), частота якого збільшується на фоні старіння населення у людей старше 60 років дорівнює майже 40%.

Також досить гостро стоїть питання щодо цукрового діабету, який входить до 4-х найбільших неінфекційних пандемій у світі. Лише за останнє десятиліття поширеність цукрового діабету I та II типу серед людей у віці 20-79 років зросла з 151 млн. (4,6% світового населення на той час) до 463 мільйонів (9,3%), причому до 90% випадків ЦД припадає на хворих із ЦД II типу. За прогнозами діабетологів, кількість дорослих із діабетом на 2030 рік лише у Європі досягне 67 мільйонів та 69 мільйонів до 2045 року. У 36% дорослих діабет не діагностовано. Аналогічна ситуація спостерігається і в Україні.

Тож проблема корекції порушень вуглеводного обміну та створення нових препаратів для його корекції є досить актуальною.

Враховуючи полімодальність чинників що спричиняють і метаболічний синдром (МС) і цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу), досить перспективним є застосування фітозасобів, які за рахунок наявності в складі низки біологічно-активних речовин можуть впливати на різні ланки патогенезу патологій та зменшувати або корегувати наявні дисметаболічні порушення.

Дисертанткою запропоновано принципово новий підхід до вирішення даної проблеми, адже головною метою роботи було експериментально обґрунтувати доцільність розробки нового лікарського засобу на основі сухого екстракту з листя журавлини великоплідної (*Vaccinium macrocarpon*), а також таблеток комбінованого складу «Фітаргін-комбі» для попередження та лікування цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому.

У зв'язку з наведеними вище відомостями слід вважати роботу Анісімової М.С., яка присвячена вирішенню наукової задачі попередження та лікування цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому надзвичайно своєчасною та актуальною.

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

Дисертацію виконано за планом затвердженої МОЗ України науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956), в якій дисертантка є співвиконавцем.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі вперше науково обґрунтовано та експериментально підтверджено доцільність використання фітокомпозиції, яка містить сухий екстракт листя журавлини з додаванням амінокислот для розробки нових ефективних і безпечних антигіперглікемічних засобів, які будуть застосовуватись з метою корекції інсулінорезистентності та застосування в комплексній терапії цукрового діабету 2 типу. Дисертанткою вперше проведено скринінг гіпоглікемічної активності фітокомпозиції, що

містить сухий екстракт листя журавлини та амінокислоти L-аргінін, таурин і гліцин та розроблених на її основі таблеток комбінованого складу «Фітаргін-комбі». Вперше доведено, що на тлі експериментальної інсулінорезистентності Фітаргін-комбі може зменшувати рівень глікемії, проте не чинить гіпоглікемічної дії у інтактних тварин. Також Фітаргін-комбі коригує дісліпідемію, яка розвивається на тлі метаболічного синдрому та ЦД 2 типу та виявляє гепатопротекторну дію. За показниками токсичності Фітаргін-комбі належить до практично нетоксичних речовин за класифікацією Hodge та Sterner.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Одержані результати є теоретичним підґрунтям створення лікарських засобів для профілактики та фармакокорекції інсулінорезистентних станів та ЦД 2 типу.

Фрагменти результатів експериментальних досліджень за темою дисертаційної роботи були впроваджені у науково-педагогічний процес кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету та у наукову діяльність Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дослідження які виконувались в рамках дисертаційної роботи проведено на високому науковому рівні з використанням сучасних методів дослідження. У експериментах використано достатня кількість лабораторних тварин, методик та визначення інформаційних показників. Фактично отримані результати експериментальних досліджень оброблені із використанням адекватних статистичних методів, а достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. Експериментально отримані показники наведені у вигляді таблиць та рисунків.

Загальні висновки обґрунтовані та відповідають поставленим завданням, викладені чітко і повністю відображають результати проведених експериментів.

Зазначене дає підставу вважати, що наукові положення та висновки дисертаційної роботи Анісімової М.С. є повністю обґрунтованими, узгодженими з метою і завданнями дослідження.

Повнота викладення матеріалів дослідження. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових робіт, у тому числі 6 статей у наукових фахових виданнях, з яких 3 індексуються в наукометричній базі Scopus, 6 тез доповідей. Результати роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях та семінарах різного рівня.

Аналіз змісту дисертаційної роботи, її завершеності та оформлення. Дисертаційна робота Анісімової М.С. структурована у відповідності до вимог МОН України.

Дисертаційна робота викладена на 216 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 3 розділів експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, загальних висновків, списку використаних джерел і 2 додатків.

Обсяг основного тексту дисертації налічує 179 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 21 таблицями та 32 рисунками. Список використаних джерел містить 232 найменування, з яких 45 на кирилиці та 187 на латиниці.

Вступ характеризується загальноприйнятим порядком викладення матеріалу. Дисертант чітко окреслює актуальність обраної теми, враховуючи сучасні проблеми застосування лікування цукрового діабету та метаболічного синдрому. У вступі дисертантом наведено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, надано інформацію щодо публікацій та апробації результатів досліджень.

У **першому розділі** дисертації узагальнені дані літератури щодо сучасного 3 погляду на молекулярно-метаболічні механізми розвитку ЦД2 та

МС, висвітлені питання лікування МС та ЦД2, приведено дані щодо механізмів дії сучасних лікарських засобів, які застосовуються для фармакотерапії МС, ЦД2 та його ускладнень та висвітлено роль фітотерапії в профілактиці та комплексному лікуванні цих патологій, а також перспективи створення нових андидіабетичних засобів природного походження.

У розділі **«Матеріали та методи досліджень»** дисертант дає обґрунтування напряму дослідження, вибору об'єкту та предмету дослідження.

У другому розділі дисертаційної роботи надано характеристику об'єктів досліджень та ретельно описано дизайн експерименту із пошуку найбільш ефективних доз досліджуваної субстанції. Обґрунтовано застосування експериментальних моделей МС та ЦД2 для поглибленого вивчення таблеток комбінованого складу «Фітаргін-комбі» (ФК). Наведені методи біохімічних та морфофункціональних досліджень є сучасними та відповідають поставленій меті та завданням досліджень.

Розділ 3 «Скринінгові дослідження гіпоглікемічної дії фітокомпозиції сухого екстракту з листя журавлини, l-аргініну, таурину та гліцину та таблеток комбінованого складу «Фітаргін-комбі» на їх основі та визначення гострої токсичності» містить результати та обговорення скринінгових досліджень щодо гіпоглікемічної дії фітокомпозиції, які були проведені на тваринах з нормальним вуглеводним гомеостазом при одноразовому та 14-денному введенні і за умов порушеної толерантності до глюкози.

Дисертанткою встановлено, що виражений гіпоглікемічний ефект фітокомпозиції достовірно проявляється у дозі 100 мг/кг та залишається стабільно однаковим при застосуванні вищої дози – 125 мг/кг за умови її застосування протягом 14 днів у нормоглікемічних щурів при застосуванні орального тесту толерантності до глюкози. В тестах порушень толерантності до глюкози, яка викликана дексаметазоном, було встановлено пригнічення гіперглікемії фітокомпозицією та встановлено умовнотерапевтичну дозу. Також на основі фітокомпозиції були розроблені нові комбіновані таблетки

«Фітаргін-комбі» та підтверджена їх найбільш ефективна доза за антигіперглікемічною дією. Дослідження дослідженні гострої токсичності нових комбінованих таблеток показали, що засіб відносяться до V класу «практично нетоксичні речовини». Дисертанткою встановлено відсутність гіпоглікемії у нормоглікемічних тварин при застосуванні засобу.

У **четвертому розділі** «Вивчення ефективності таблеток комбінованого складу «Фітаргін-комбі» на моделі експериментального метаболічного синдрому, викликаного високоцукровою дієтою» наведено дані щодо поглибленого дослідження фітокомпозиції та вивчення можливих механізмів антидіабетичної дії. Досліджувалися гіпоглікемічна, гіполіпідемічна, антиоксидантна, панкрео- та гепатопротекторна дія ФК при експериментальному МС, викликаного високоцукровою дієтою (ВЦД) у щурів. Встановлено, що комбінований засіб Фітаргін-комбі сповільнював зростання маси тіла тварин, достовірно підвищував толерантність до глюкози та синтез глікогену в печінці, знижував інсулінорезистентність та покращував процеси енергозабезпечення клітин печінки. За своєю активністю він перевершує збір Арфазетин та не поступався метформіну дозою. Дисертанткою виявлені механізми дії виявлені антиатерогенні та антиоксидантні властивості Фітаргін-комбі.

У **п'ятому розділі** «Дослідження антидіабетичної дії таблеток комбінованого складу «Фітаргін-комбі» обговорені результати впливу ФК на показники вуглеводного, ліпідного обмінів, процеси неферментативного глікозилювання, показники перекисного окиснення ліпідів, стан антиоксидантної системи, ендотеліальної дисфункції, морфофункціональний стан ПЗ та печінки на моделі стрептозотоцин-нікотинамід-індукованого на тлі високожирової дієти ЦД2, а також дослідження антидіабетичних властивостей таблеток комбінованого складу на моделі дексаметазон-індукованого ЦД2.

На моделі дексаметазон-індукованого ЦД2 встановлено, що Фітаргін-комбі підвищував чутливість периферичних тканин дослідних щурів до дії

інсуліну, що підтверджувалося зменшенням гіперглікемії гіперінсулінемії та індексу НОМА-IR, показники ліпідного обміну.

Введення Фітаргін-комбі попереджає розвиток оксидативного стресу в тканинах печінки на тлі десаметазон-індукованої інсулінорезистентності. Гепатопротекторна дія фітокомпозиція сприяє зменшенню процесів цитолізу та проявів холестатичного синдрому. підтверджувалось нормалізацією активності ЛФ та значне зниження За гіпоглікемічною, гіполіпідемічною та антиоксидантною дією Фітаргін-комбі перевищував активність Арфазетину і метформіну.

За умов ЦД2, викликаного введенням стрептозотоцину з попереднім введенням нікотінамідом на тлі ВЖД, дисертанткою також доведено виразний позитивний вплив Фітаргін-комбі на порушений вуглеводний обмін, стан антиоксидантної системи., виявлено виражений гіполіпідемічний та гіпохолестеринемічний ефект. За результатами морфологічних досліджень визначено панкреопротекторні властивості Фітаргін-комбі.

Заключний розділ дисертації присвячений **обговоренню та узагальненню результатів досліджень**. Наводиться викладена в дисертації наукова інформація, представлені результати вирішення поставлених завдань. Відображена перспективи подальшого дослідження досліджуваного засобу як ефективного лікарського препарату для фармакотерапії цукрового діабету 2 типу та корекції проявів метаболічного синдрому, причому як у вигляді монотерапії, так і у комплексі з пероральними цукрознижуючими засобами.

Загальні **висновки** дисертаційної роботи відповідають поставленим завданням та узагальнюють результати експериментів. Висновки є теоретично і експериментально обґрунтованими і логічно випливають з отриманих результатів.

Список використаних джерел оформлено відповідно до чинних вимог.

У **додатках** представлені список публікацій здобувача та апробація роботи, акти впровадження результатів дослідження в науково-педагогічний процес кафедр закладів вищої освіти України.

У рецензованій дисертаційній роботі **не виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень**, які можуть поставити під сумнів самостійний характер виконання авторкою представленого наукового дослідження. Тематика дослідження є актуальною для сучасної фармацевтичної науки. Текст викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю.

Зауваження, що стосуються оформлення і змісту дисертації та анотації

Суттєвих недоліків у дисертаційній роботі та анотації не виявлено. Робота повністю відповідає сучасним вимогам щодо структури, змісту та технічного оформлення. Є деякі недоліки, зауваження та дискусійні моменти:

1. У дисертації подекуди зустрічаються стилістично недосконалі вислови.
2. У огляді не завжди є посилання на відповідні джерела літератури.
3. На наш погляд, було б доцільно провести кореляційний аналіз між змінами показників вуглеводного обміну на тлі застосування фітокомпозиції та змінами балансу ПОЛ-АОС.

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

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

1. Ви довели гепатопротекторну дію фітокомпозиції за умов модельної патології. Чи можна вважати її первинною або це вторинний ефект засобу?
2. Який на ваш погляд, основний механізм реалізації антидіабетичних ефектів Фітаргін-комбі? Яку роль у цьому ви відводите дії арбутину та галовій кислоті, як мажорних компонентів листя журавлини?
3. Чому у якості препарату порівняння ви обрали саме Арфазетин?

Висновки

Дисертація Анісімової Марії Сергіївни «Експериментальне обґрунтування застосування фітокомпозиції на основі сухого екстракту з листя журавлини для лікування метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу» є закінченою, самостійною науково-дослідною роботою. За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, обсягом проведених досліджень, рівнем виконання, повнотою публікацій дисертаційна робота Анісімової Марії Сергіївни «Експериментальне обґрунтування застосування фітокомпозиції на основі сухого екстракту з листя журавлини для лікування метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу» 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», а дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Професор кафедри фармакології та клінічної фармації
Національного фармацевтичного університету,
доктор медичних наук, професор

Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ